Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. et. Dr. phil. A. Greither

HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI GOLDDERMATITIS

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

ULRIKE KALASZ-LINSTAEDT

1 9 8 0

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0050

Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. et. Dr. phil. A. Greither

HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI GOLDDERMATITIS

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

ULRIKE KALASZ-LINSTAEDT

1 9 8 0

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:in Vertretung
Prof.Dr.Hopf

Referent
gez.:Prof.Dr.Haensch

Korreferent
gez.:Prof.Dr.Herrmann

1. 0. Einleitung

2. 0. Literaturübersicht

2. 1. Definition des Begriffes Golddermatitis

2. 2.1. Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Chrysotherapie

2. 2.2. Prozentualer Anteil der Haut- und Schleimhautkomplikationen an den Nebenwirkungen nach Chrysotherapie

2. 3. Alters- und Geschlechtsdisposition

2. 4. Pathogenese der Golddermatitis

2. 4.1. Allergische bzw. immunologische Pathogenese

2. 4.2. Toxische Pathogenese

2. 4.3. Kombiniert toxisch-allergische Pathogenese

2. 5. Dosisabhängigkeit

2. 6. Latenzzeit bis zur Manifestation einer Golddermatitis

2. 7. Persistenz

2. 8. Schwerwiegende Hautkomplikationen

2. 9. Erythematodes durch Goldtherapie

2.1o. Klinik der Golddermatitis

2.11. Klinisches Bild des Lichen ruber planus durch Goldtherapie

2.12. Klinisches Bild Pityriasis rosea ähnlicher Hautveränderungen nach Goldtherapie

2.13. Klinisches Bild der Chrysiasis

2.14. Häufigkeit der verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder, unter denen eine Golddermatitis auftreten kann

2.15. Lokalisation

3. 0. Histologische Veränderungen bei Golddermatitis

3. 1. Histologisches Bild

3. 1.1. Lichen ruber planus ähnliche Veränderungen nach Goldtherapie

3. 1.2. Unspezifische Dermatitis nach Goldtherapie

3. 1.3. Pityriasis rosea ähnliche Reaktionen nach Goldtherapie

3. 1.4. Exfoliative Dermatitis nach Goldtherapie

3. 1.5. Histologie der Chrysiasis

3. 2. Pigmentablagerungen

3. 3. Dunkelfeldbetrachtung von Goldeinlagerungen

4. 0. Eigene Untersuchungen

4. 1. Patientengut

4. 2. Färbemethoden und angewandte Untersuchungen

4. 2.1. Färbemethoden

4. 2.2. Polarisationsoptische Untersuchung

4. 2.3. Untersuchung im Dunkelfeld

4. 3. Kasuistik:
Anamnese, Hautbefund und histologische Befundung

4. 4. Zusammenfassung der histologischen Befunde

4. 4.1. Histologische Veränderungen Lichen ruber planus ähnlicher Hautreaktionen nach Goldtherapie

4. 4.2. Histologische Veränderungen eher unspezifischer Golddermatitiden

5. 0. Diskussion

5. 1. Lichen ruber planus ähnliche Golddermatitiden

5. 2. Unspezifische Hautreaktionen nach Goldtherapie

6. 0. Zusammenfassung

7. 0. Anhang: Mikrophotogramme und Photografien der makroskopischen Hautveränderungen

8. 0. Literaturverzeichnis

1.0 Einleitung

Die Goldsalzbehandlung der rheumatoiden Arthritis ist seit den ersten Berichten von LANDE bzw. PICK 1927 und FORESTIER 1928 bekannt. Zwischenzeitlich wurde sie vor allem durch die immunsuppressive Behandlung der rheumatoiden Arthritis zurückgedrängt, gewinnt aber in den letzten Jahren erneut an Bedeutung.

Als sogenannte Basistherapeutika sind Goldsalzpräparate in der Rheumatherapie seit der Durchführung eingehender Studien heute allgemein anerkannt (RYTTER et al.; RESEARCH SUB-COMMITTEE 1960/61; MIEHLKE; SCHATTENKIRCHNER; ABELES et al.; MEYER; HELM; SERRE et al.). In 60 - 80% der Fälle ist unter Goldsalztherapie mit einer temporären Besserung zu rechnen (RYTTER et al.; SCHATTENKIRCHNER; SERRE et al.; LANGNESS et al.).

Unter der Chrysotherapie treten jedoch nicht selten Nebenwirkungen auf. Ihr Anteil wird von FREYBERG mit durchschnittlich 32,2 % angegeben, der sich zum großen Teil in Hautaffektionen manifestiert.

Obwohl der Begriff der Golddermatitis vor allem auch in der nicht dermatologischen Fachliteratur im Zusammenhang mit der Therapie rheumatoider Erkrankungen immer wieder auftaucht, ist auffallend wenig über die Histologie dieser Hautreaktionen gearbeitet worden. Dieser Arbeit liegen acht Fälle von Hautreaktionen nach Goldsalzbehandlung und die entsprechenden lichtmikroskopischen histologischen Veränderungen zugrunde. Die Fälle entstammen dem Patientengut der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf aus den Jahren 1973 bis 1978.

2.0. Literaturübersicht

2.1. Definition des Begriffes Golddermatitis

Die wohl exakteste Definition der letzten Jahre wurde 1974 in einer von PENNEYS, ACKERMAN und GOTTLIEB durchgeführten Studie über die Golddermatitis formuliert. Die Autoren bezeichnen Hautausschläge, die de novo bei Patienten im Rahmen einer Chrysotherapie auftreten und für die keine andere spezifische Diagnose gefunden werden kann, als Golddermatitis. Im französischen Sprachbereich werden durch Goldsalze induzierte Hautreaktionen unter dem von LEBEUF und MOLLARD im Jahre 1930 eingeführten Begriff 'Aurides' subsummiert (BOGG; GERSTER et al.).

2.2.1. Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Chrysotherapie

In der Literatur wird die Häufigkeit der durch Goldtherapie induzierten Nebenwirkungen zwischen 5 % und 55 % angegeben (MEYER; RYTTER et al.; SCHATTENKIRCHNER). FREYBERG, der die Komplikationsraten von sechsundzwanzig Studien aus den Jahren 1935-1958 zusammengestellt und verglichen hat, ermittelte einen mittleren Wert von 32,2 %. Nach FREYBERG treten ernsthafte Komplikationen in 4,5 % der Fälle auf; nach MEYER muß der Anteil schwerwiegender Komplikationen mit 5-10 % angenommen werden.

In neueren Veröffentlichungen wird die Anzahl der Komplikationen zwischen 6,3 % und 42,6 % angegeben. Geht man davon aus, daß RUBINSTEIN mit 6,3 % nur Fälle angeführt hat, die zum Therapieabbruch führten, so läßt sich aus diesen Angaben ersehen, daß die Häufigkeit, mit der unter einer Goldtherapie Nebenwirkungen auftreten, wohl auf über 30% veranschlagt werden muß. (Tabelle I).

Die Anzahl tödlicher Nebenwirkungen soll laut SHORT und Mitarbeitern bzw. MEYER nach Chrysotherapie bei o,4 % bis 0,8 % liegen. Nach Angaben von SCHATTENKIRCHNER liegt sie unter o,5 %.

2.2.2. Anteil der Haut- und Schleimhautkomplikationen an den Nebenwirkungen nach Chrysotherapie

Nach Studien von SUNDELIN bzw. BILLE manifestieren sich Nebenwirkungen in 39,2 % bzw. 4o % aller Komplikationen an der Haut oder der Schleimhaut. Nach EBLING et al., ALMEYDA et al., FREYBERG oder auch BOGG soll eine Schleimhautbeteiligung häufiger auftreten, wurde aber von MEYER bei 433 Fällen nur fünfmal beobachtet (ca. 1,2 %).

Nach BOGG muß bei jeder dritten bis vierten Goldtherapie mit Hautkomplikationen gerechnet werden. Mit anderen Worten heißt dies, daß die Hälfte aller Nebenwirkungen während Chrysotherapie die Haut betrifft.

Neuere Studien, die von niederländischen Rheumazentren durchgeführt wurden, bestätigen, daß sich zwei Drittel aller Nebenwirkungen der Goldtherapie als Dermatitiden manifestieren (Deutsche Medizinische Wochenschrift). Das RESEARCH SUB-COMMITTEE gab die Häufigkeit mit 65 % an. In mehreren Studien aus den Jahren 1973 - 1976 lag der Anteil der Hautkomplikationen an den Nebenwirkungen der Chrysotherapie zwischen ca. 48 % und 84 % (Tabelle I).

2.3. Alters- und Geschlechtsdisposition

Eine Golddermatitis wird bei Frauen häufiger diagnostiziert als bei Männern (BOGG; PENNEYS et al.) PENNEYS et al. erklären dies durch die Tatsache, daß Frauen häufiger an rheumatoider Arthritis erkranken als Männer.

TABELLE I

Häufigkeit der Komplikationen bei Goldtherapie wegen rheumatischer Arthritis und der Anteil der goldinduzierten Hautkomplikationen an Nebenwirkungen

Autor	Gesamtkollektiv (Patienten)	Anzahl Komplikationen	Komplikationen %	Anzahl Hautkomplikationen	Anteil Hautkomplikationen an den Nebenwirkungen in %
RUBINSTEIN et al. 1973	63	4	6,3	3	75
JESSOP et al. 1973	33	13	39,3	11	84,6
EBERL 1974	268	78	29,1	42	53,8
HELM 1975	68	29	42,6	14	48,2
GORDON et al. 1975	6o	18	3o,o	11	61,1
SERRE et al. 1976	21o	69	32,8	39	56,5

In dieser Tabelle wurden auch solche Hautkomplikationen mitgezählt, die zusätzlich zu anderen Komplikationen in Erscheinung traten, z. B. seitens der Schleimhaut, der Nieren, des Verdauungssystems oder des Blutes.

Daher ist vermutlich auch die Anzahl Frauen, die mit Goldsalzen behandelt werden, größer als die Anzahl der Männer, und es ist zu erwarten, daß in einem Patientenkollektiv mit Golddermatitis der Anteil weiblicher Personen überwiegt. MEYER berichtet jedoch, daß Komplikationen bei Frauen viermal häufiger auftreten als bei Männern.

Eine Golddermatitis kann sich in jeder Altersstufe manifestieren. In einer Studie von PENNEYS et al. variierte das Alter zwischen 34 und 79 Jahren, in einer Untersuchung von COX und Mitarbeitern waren die Patienten zwischen 22 und 72 Jahren alt. Über das Auftreten von Hautreaktionen nach Chrysotherapie bei Kindern haben DOERING et al. bzw. BILLE berichtet. MEYER konnte keine Häufung von Komplikationen in bezug auf das Lebensalter feststellen; bei Kindern unterhalb von sechs Jahren wurden Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen unter Goldtherapie beobachtet (FREYBERG).

2.4. Pathogenese der Golddermatitis

Für die Pathogenese der Golddermatitis werden drei Mechanismen diskutiert: allergisch, toxisch, kombiniert toxisch-allergisch.
In neueren Studien wird vermehrt die Auffassung vertreten, daß es sich bei den Komplikationen der Goldtherapie hauptsächlich um immunologische Reaktionen handelt (SERRE et al.; LAWRENCE), wobei nach FREYBERG bzw. LAWRENCE Gold die Bedeutung eines Haptens zukommt. Der endgültige Beweis für diese Thesen ist aber nach SCHUBERT, RYTTER und BIRKE noch nicht erbracht. LOUYOT gibt an, daß eine Sensibilisierung durch Gold in siebzehn Untersuchungen nur zweimal nachgewiesen werden konnte. In einer Studie von PENNEYS et al. konnte in 37 Fällen von Hautkomplikationen nach Goldtherapie wegen rheumatoider Arthritis oder Pemphigus nur in einem Fall ein

positiver Lymphocytentransformationstest nachgewiesen und eine eindeutige allergische Pathogenese angenommen werden.

2.4.1. Allergische bzw. immunologische Pathogenese

Folgende Beobachtungen sprechen für die Annahme, daß es sich bei der Golddermatitis um einen allergischen Prozeß handelt: bei einigen Patienten fällt der Lymphocytentransformationstest positiv aus, wenn man das verwendete Goldpräparat als Antigen einsetzt (WALZER et al.; STONE et al.). In einigen Fällen sind nach der Goldtherapie Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I aber auch vom Typ IV beschrieben worden (SERRE et al.). Die Hautausschläge können jederzeit, d. h. dosisunabhängig und unabhängig von der Höhe des Serumgoldspiegels oder der Größe der Goldelimination aus dem Organismus auftreten (BOGG; WALZER et al.; LAWRENCE;RUBINSTEIN et al.). Obwohl nach ABELES et al. bzw. FREYBERG gewöhnlich nicht mit dem Auftreten einer Golddermatitis unterhalb einer verabreichten Golddosis von 3oo mg zu rechnen ist, sollen nach BOGG schon die kleinsten Golddosen Hautreaktionen hervorrufen können. Wenn auch selten, so sind doch in wenigen Fällen schon beim ersten Kontakt mit dem Goldpräparat Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet worden (WITZGALL); diese Reaktionen werden auch als Goldidiosynkrasie bezeichnet. Darüberhinaus weisen sowohl die Immunkomplexbildung bei einer goldinduzierten Nephropathie (SERRE et al.) als auch das Auftreten einer Agranulocytose nach Goldtherapie (PRIBILLA) darauf hin, daß Gold immunologische Mechanismen in Gang setzen kann. Im Rahmen einer Goldtherapie tritt häufig eine Eosinophilie auf, die als weiterer Hinweis für ein allergisches Geschehen gedeutet werden darf (BOGG; FREYBERG; SERRE et al.). Etwa 1o % der Golddermatitiden geht

mit einer Eosinophilie einher. Einige Krankheitsbilder, wie z. B. eine exfoliative Dermatitis nach Goldtherapie, sind als allergisch bedingte Reaktionen aufzufassen (WALZER et al.).

2.4.2. Toxische Pathogenese

Für die toxische Pathogenese wird eine Kumulation des Goldes im Organismus, deren Ausmaß von der individuellen Ausscheidungsgeschwindigkeit abhängt, verantwortlich gemacht. Gold soll zelltoxisch wirken (SERRE et al.). Man nimmt an, daß die toxische Wirkung des Goldes derjenigen des Arsens ähnlich ist: Gold führt zu Schädigungen der Nagelmatrix und zu plantaren und palmaren Hyperkeratosen. Es verursacht eine Dilation der Kapillaren sowie Ödembildung (HOCHLEITNER). SCHUBERT et al. bzw. RYTTER et al. postulieren für die toxische Wirkung des Goldes auf die Zellen eine Blockierung des Zellfermentsystems, wobei Gold mit den Sulfhydrilgruppen der Enzyme unter Bildung von Merkaptiden reagieren soll. Eine Entgiftungstherapie mit B.A.L. (LOUYOT et al.) oder auch mit D-Penicillamin (DAVIS) kann zum Abklingen der Golddermatitis führen.

2.4.3. Kombinierte toxisch-allergische Pathogenese

Die allergische Hautreaktion tritt erst infolge einer Kumulation des schädlichen Agens Gold in der Haut auf, wobei die Sensibilisierung der Haut gegen das Metall erst im Verlauf der Speicherung größerer Mengen erfolgt (LINDEMAYR; SCHUBERT et al.).

Es kann sich also bei den Golddermatitiden sowohl um allergische als auch um toxisch bedingte Reaktionen handeln (WALZER et al.;RYTTER et al.; ABELES et al.; SCHUBERT et al.). Die Manifestation einer Erythrodermie nach Goldtherapie zum Beispiel kann sowohl allergisch als auch toxisch bedingt sein (RYTTER et al.; SCHUBERT et al.). Das gleiche haben WILE und COURVILLE für die Manifestation einer Pityriasis rosea ausgeführt, die entweder durch Goldüber-

dosierung toxisch verursacht wird, aber auch bei individueller Hypersensitivität durch Gold stimuliert werden kann. In allen Fällen, bei denen es zu einer Alopezie kommt, muß eine toxische Goldwirkung angenommen werden (WILE et al.; EBERL).

2.5. Dosisabhängigkeit

Eine sichere Abhängigkeit zwischen der applizierten Gesamtgolddosis und dem Auftreten einer Hautveränderung ist nur für das Krankheitsbild der Chrysiasis beschrieben worden. Sobald die verabreichte Goldmenge der Dosis von 50 mg Goldsodiumthiosulfat pro Kilogramm Körpergewicht entspricht, ist die Entwicklung einer Chrysiasis möglich, mit Sicherheit tritt sie oberhalb von Dosen entsprechend 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht auf (SCHMIDT).
Nach WALZER et al. bzw. ABELES et al. sollen Nebenwirkungen der Goldtherapie auch seitens der Haut gewöhnlich nicht unterhalb einer Gesamtgolddosis von 300 mg auftreten. In einer von PENNEYS und Mitarbeitern durchgeführten Studie betrug die kleinste Gesamtgoldmenge zur Zeit der beginnenden Hautreaktion 250 mg, jedoch hatten 15 von 37 Patienten zur Zeit der Manifestation der Hauterscheinungen mehr als 1 g erhalten. Die durchschnittliche Goldmenge zur Zeit des Auftretens der Hautreaktionen wird in dieser Studie von PENNEYS et al. mit 750 mg angegeben. Nach SERRE et al. trat bei 8 von 39 Patienten eine Hautsymptomatik unterhalb einer Goldmenge von 0,16 g auf.
Nach SERRE und Mitarbeitern läßt sich in der Regel zwischen der Höhe der applizierten Goldmenge und der Entwicklung einer Golddermatitis keine Korrelation herstellen. MEYER (1974) nimmt an, daß die Nebenwirkungen der Goldtherapie größtenteils als dosisunabhängige Intoleranzerscheinungen und nur in wenigen Ausnahmen als dosisabhängige Intoxikation

aufgefaßt werden müssen. Auch POLE et al. vertreten die Ansicht, daß Golddermatitiden sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig auftreten können.

Nach Studien von RUBINSTEIN und DIETZ bzw. GOTTLIEB und Mitarbeitern sollen weder der Serumgoldspiegel (RUBINSTEIN) noch die Goldkonzentration in der Haut (GOTTLIEB) als Parameter für die Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer Golddermatitis ausschlaggebend sein.
Für beide Größen wurde ermittelt, daß Patienten, die eine Hautreaktion entwickelten, die gleichen Serumgoldspiegel bzw. die gleichen Goldkonzentrationen in der Haut aufwiesen wie Patienten, die die Goldtherapie komplikationslos vertragen hatten. Anderseits fanden JESSOP et al. im Blut von Patienten mit schweren Golddermatitiden, die den Therapieabbruch nötig machten, im Vergleich zu Patienten, die ohne Komplikationen blieben, signifikant erhöhte Serumgoldspiegel.

JEFFERY et al. beschreiben nach einer Langzeitbehandlung mit Gold bei drei Patienten Veränderungen der Hautpigmentierung im Sinn einer Chrysiasis; die Goldkonzentration in der Haut war bei diesen drei Patienten gegenüber gleichbehandelten Patienten ohne Veränderungen in der Hautpigmentierung erhöht.

2.6. Latenzzeit bis zur Manifestation einer Golddermatitis

Eine Golddermatitis kann unerwartet zu jedem Zeitpunkt während oder nach der Goldtherapie auftreten (BOGG). Wie für alle Arzneiexantheme gilt auch für die Goldexantheme, daß sich der Hautausschlag erst nach wochen- oder monatelanger Anwendung des Präparates oder erst bei wiederholter Anwendung des vorher gut vertragenen Medikamentes manifestieren

kann (BURKHARDT). Der Hauptanteil der Hautveränderungen soll nach WILE et al. während der Therapie und zu 21 % innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Therapieende in Erscheinung treten. Die ersten Hautreaktionen im Rahmen einer Goldtherapie manifestieren sich bei 3o in Tabelle II aus der Literatur zusammengestellten Fällen zu jeweils 4o % (jeweils 12 von 3o Fällen) größtenteils schon während der Behandlung bzw. innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Therapieende. In sechs Fällen lag die Goldtherapie zur Zeit der Diagnosestellung bzw. zur Zeit des Auftretens der Hautveränderungen länger zurück.

2.7. Persistenz

Nach WITZGALL kann ein einmal aufgetretenes Goldexanthem Tage bis Wochen bestehen bleiben. Die durchschnittliche Dauer wird von PENNEYS et al. mit zehn Woohen angegeben, wobei die einzelnen Dermatitiden zwischen zehn Tagen oder auch bis zu zwei Jahren anhielten. Die meisten Golddermatitiden sollen innerhalb von drei Monaten, auch ohne Therapie, vergehen (PENNEYS et al.). WINER et al. bzw. DAVIS weisen darauf hin, daß die Persistenz der Hautveränderungen nach Goldtherapie auch durchaus länger, z. B. achtzehn Monate, anhalten kann. COX et al. bzw. BOGG beschreiben Hautveränderungen noch bis zu vierundzwanzig Jahren bzw. dreizehn Jahren nach der Goldsalzbehandlung. Nach FREYBERG persistieren lichenoide Hautreaktionen mehrere Monate, Pityriasis rosea ähnliche Läsionen mehrere Wochen und ein goldinduziertes Erythem oder ein leichter morbilliformer Ausschlag, die unter der Therapie auftreten, wenige Tage.

Autor	Alter Geschl.	Präparat	Gesamt-dosis	Zeitpunkt des Auftretens der Hautveränderungen	Klinische Diagnose	Lokalisation der Hautveränderungen
Montgomery 1950	64 f	Goldsodium - thiosulfat	0,285 g	kurz nach Therapieende	Exfoliative Dermatitis	Nacken, Stamm, Arme, Hände, Schenkel, Füße, Knöchel, Gesicht, Konjunktivale Rötung und Tränenfluß
Bogg 1957	56 f	Myoral	?	a) bei der letzten Injektion b) vier Monate nach Therapie - ende	a) Urticaria b) oberflächliche Pilzinfektion	Axillae, Leisten, Bauch periumbilical
Bogg 1957	33 f	Myoral Aurothion	?	während therapiefreien Intervallen	Toxikodermie	Leiste, Brust
Gertser et al. 1976	50 m	Allochrysin	0,3 g	während der Therapie	Toxikodermie "aurique" (Keratodermie)	generalisiert (Handflächen, Fußsohlen)
Bogg 1957	61 f	Myochrisin	?	nach vierzehntägiger Therapie	Seborrhoische Dermatitis	Kopfhaut, Stirn, Augenbrauen
Bogg 1957	32 m	Aurodetoxin Aurothion Sanocrysin	?	am Ende der vierten Kur	trockene, schuppende psoriasiforme Hautveränderung	Vorderseite der Beine, os pubis
Doering et al. 1975	14 f	Sanocrysin	0,92 g	nach vierzehn Infusionen während der Therapie	Chrysiasis (dunkelbraunes makulo - papulöses Exanthem)	Gesicht, Stamm, diffuser Haarausfall
Altmeyer et al. 1975	64 m	Aurodetoxin	17,4 g	Beginn während der Therapie, Diagnose nach zwei Jahren	Chrysiasis	Gesicht, Hals, Handrücken (unter Aus - sparung der Hautfältchen, vor allem des Orbitalbereichs)
Franken 1971	54 f	Sanocrysin	1,45 g	während der Therapie	diffuse Chrysiasis (dunkelbraunes makulopapulöses Exanthem mit Hyperkera - tose und Spinolismus) Keratosen	Stamm, Extremitäten
Walzer et al. 1972 zw. Walzer R.A.; einstein R. 1971	47 m	Aurothio-glucose	?	während der Therapie, ca. ein bis eineinhalb Jahre nach Beginn	erythematös schuppiger, juckender Haut - ausschlag mit Verdacht auf discoiden Erythematodes und sekundären Veränderun-gen; allergische Golddermatitis	Stamm, Extremitäten, Ohren, Gesicht, Kopfhaut, fleckige konfluierende Alopezie; Generalisierung
Goerz 1969		Aureotan	1,745 g	sofort nach der letzten Injektion	Erythematodes integumentalis et visceralis subacutus	Integument, Mundschleimhaut, Zunge

KASUISTIK: HAUTREAKTIONEN NACH GOLDSALZBEHANDLUNG WEGEN RHEUMATOIDER ARTHRITIS (Fortsetzung)

TABELLE II /?

Autor	Alter Geschl.	Präparat	Gesamt - dosis	Zeitpunkt des Auftretens der Hautveränderungen	Klinische Diagnose	Lokalisation der Hautveränderungen
Haxthausen 1955	45 f	Sanocrysin	?	Ein Jahr nach Therapieende	Lichenoide papulöse Golddermatitis; mycosis fungoides	Stamm, untere Extremitäten
Cox et al. 1973	37 f	Aurothiomalat	0,85 g	Eineinhalb Jahre nach Therapieende	Teleangiektasie; Hautverdickung	perioral, perinasal
Kohn et al. 1978	52 f	Goldsodium - thiosulfat; Goldsodium - thiomalat	4,73 g 0,35 g	?	Glitzern der Haut	Stirn, Handflächen
Cox et al. 1973	22 f	Aurothio - glucose	0,95 g	?	Pityriasis rosea ähnlich	generalisiert
Wile et al. 1940	46 f	Myochrysin	1,01 g	Zei Wochen nach Therapieende	Pityriasis rosea ähnlich	Kopfhaut, Schultern, Stamm, Wangenschleimhaut, Lippen (Erosionen) Handflächen, Haarausfall
Wile et al. 1940	54 m	Myochrysin	1,93 g	Drei Monate nach Therapie - beginn	Pityriasis rosea ähnlich	Lippen, Lider, konjunktivale Hyperämie, Mundwinkelfissuren, Gesicht, Stamm, Extremitäten proximal
Bogg 1957	60 f	Myoral	0,9 g	Nach der letzten Injektion	Pityriasis rosea ähnlich	Stamm
Meara 1953	51 m	?	?	Im Anschluß an die Therapie	Lichen ruber planus ähnlich	Stirn, Stamm, Extremitäten
Louyot et al. 1961	56 f	Myoral	2,5 g + 3,5 g	Zwei Jahre nach der zweiten Kur	"Lichen aurique"	Stamm, Extremitäten vor allem die unteren, Alopezie
Delaby , 1974	68 f	Aurol. - Sulfid	2,5 g	Fünfzehn Tage nach Therapieende	Lichen ruber planus	erosive Stomatitis, "Lichen Zunge", Stamm, Extremitäten, Nagelatrophie, Handflächen, Fußsohlen (Hyperkeratosen)
Montgomery 1950	50 m	Myochrysin	0,56 g	Sofort nach Therapieende	Atypischer Lichen ruber planus	generalisiert; konjunktivale Reizung; Hände: Fissuren und Abschuppungen

K A S U I S T I K : HAUTREAKTIONEN NACH GOLDSALZBEHANDLUNG WEGEN RHEUMATOIDER ARTHRITIS (Fortsetzung) TABELLE II /3

Autor	Alter Geschl.	Präparat	Gesamtdosis	Zeitpunkt des Auftretens der Hautveränderungen	Klinische Diagnose	Lokalisation der Hautveränderungen
Søbye 1955	51 f	Sanocrysin	0,4 g	Nach der sechsten Injektion (ca. ein Monat nach Therapiebeginn)	Hyperkeratotische lichenoide Sanocrysin Dermatitis (chronische Dermatitis)	Nacken, Arme, Extremitäten
Hjortshøj 1977	58 m	?	?	a) während der Therapie b) vier Monate später	a) goldinduzierter Lichen planus b) Akne medicamentosa	generalisiert, Wangenschleimhaut (weiße Flecken) Gesicht, Nacken, Schultern, Brust, Rücken
Menzel 1978	50 f	Aurodetoxin	?	Fünf Wochen nach Therapiebeginn	Lichen ruber exanthematicus	generalisiert
Davis 1969	63 f	Goldthiomalat	0,4 g	Während der Therapie	Dermatitis mit großflächigen erythematösen und lichenoiden Läsionen	generalisiert
Cox et al. 1973	49 f	?	?	Vierundzwanzig Jahre nach Therapieende	Erythematöser Plaque	Ellenbogen
Cox et al. 1973	72 f	?	?	Zwanzig Jahre nach Therapieende	Erythematöser, juckender Auschlag	Arme Beine
[illegible] 1957	45 f	Aurothion	8,5 g	a) sofort nach der letzten Injektion b) ein bis eineinhalb Jahre später c) zwei Jahre später	a) general. Dermatitis mit Pruritus b) Pityriasis sicca mit erythematösen abschuppenden Stellen c) Erythrodermie	generalisiert Nacken, Brust, Extremitäten, Leiste, Fußrücken generalisiert
Bogg 1957	56 f	Aurothion Aurodetoxin	7 g 5,2 g	Ein Jahr nach Therapieende	Erythrodermie mit exsudativen Läsionen; übermäßige Schuppenbildung am Haoransatz	generalisiert
Rytter et al. 1970 bzw. Schubert et al. 1971	5[illegible] f	Sanocrysin	0,75 g	Nach der letzten Injektion	Allergische Erythrodermie; Erythrodermie mit nässenden Hautflächen	Hals, Axillen, Arme, Oberschenkel; Lid- und Wangenödem
Rytter et al. 1970 bzw. Schubert et al. 1971	39 f	Sanocrysin	0,485 g	Therapieende; ein Tag nach der sechsten Injektion	Toxische Erythrodermie; Erythrodermie mit teils urtikarieller Note, teils hämorrhagischen Erscheinungen; Exanthem	Gesicht, Ellenbeuge, Kniekehle, Gesäß, untere Extremität

2.8. Schwerwiegende Hautkomplikationen

Purpura wird als rein hämorrhagische Hautveränderung schon nach kleinen Golddosen unter Umständen zusammen mit Knochenmarksdepression beobachtet (HAENSCH; ALMEYDA et al.). Die schwerste Hautkomplikation nach Goldtherapie soll nach WILE et al. und WITZGALL in der Entwicklung einer exfoliativen Dermatitis bestehen, die auch einen tödlichen Ausgang nehmen kann.

2.9. Erythematodes durch Goldtherapie

KAPP et al. vermuten, daß eine Goldtherapie einen Erythematodes aktivieren kann. Sowohl GRUPPER als auch DJAWARI oder auch SCHWARZ zählen Gold zu den Substanzen, die einen Erythematodes bzw. ein Pseudo-LE-Syndrom medikamentös provozieren können. Nach DJAWARI können Goldpräparate das Neuauftreten eines Erythematodes hervorrufen oder aber einen schon vorhandenen verschlimmern. Unter Goldtherapie wurde beobachtet, daß sowohl der LE-Faktor als auch LE-Zellen nachweisbar wurden, ohne daß sich Krankheitssymptome erkennen ließen. Darüberhinaus können Goldpräparate Hautveränderungen hervorrufen, die erythematodes-ähnlich sind (DJAWARI). Von GOERZ wurde das Auftreten eines Erythematodes integumentalis et visceralis nach einer 31 Wochen dauernden Goldtherapie mit einer Gesamtgolddosis von 1745 mg beschrieben.

2.1o. Klinik der Golddermatitis

Als Frühsymptom für das mögliche Auftreten einer Golddermatitis muß ein generalisierter oder lokalisierter Pruritus, der dem Ausschlag Wochen vorangehen kann, angesehen werden (WALZER et al.; LINDEMAYR;ALMEYDA et al.; WILE et al.; JESSOP et al.; FREYBERG). Nach FREYBERG treten Golddermatitiden in der Regel immer zusammen mit einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Juckreiz auf.

Eine Beteiligung der Mundschleimhäute ist in Form einer Goldstomatitis oder ulceröser Veränderungen möglich (EBLING et al.; MEYER; JESSOP et al.; ALMEYDA et al.; BOGG; GORDON et al. ; CUMMINGS). Nach CUMMINGS bzw. FREYBERG wird eine Schleimhautveränderung meistens zusammen mit Hautreaktionen beobachtet, sie kann aber auch isoliert auftreten. Eine ausgeprägte Goldstomatitis ist gewöhnlich durch oberflächliche Erosionen der Wangenschleimhaut, des Gaumens oder der Zunge charakterisiert, die von stark erythematösem Gewebe umgeben sind (CUMMINGS). Nach FREYBERG entwickelt sich aus diskret entzündeten Läsionen der Mundschleimhaut eine ulcerative Stomatitis, Gingivitis oder Glossitis. Der Manifestation einer Goldstomatitis gehen häufig ein metallischer Mundgeschmack oder Juckreiz an den Mundschleimhäuten voraus (CUMMINGS; FREYBERG).

Eine Golddermatitis kann sich unter verschiedenartigen Erscheinungsbildern manifestieren:

Klinisches Bild	Autor
Akne medicamentosa	HJORTSHØJ
Alopezie	BOGG; SERRE et al.; HOCHLEITNER; SCHMIDT; FRANKEN; DOERING et al.; ALTMEYER et al.
Ekzem der Gelenkfalten	BURCKHARDT; WALZER et al.
Ekzema scarlatiniforme	BURCKHARDT; WALZER et al.
Erythema exsudativum multiforme	WALZER et al.; BURCKHARDT; BOGG
Erythema nodosum	STONE et al.; BOGG; PENNEYS et al.
Erythema scarlatiniforme	WALZER et al.; BURCKHARDT
Erythrodermie	BURCKHARDT; RYTTER et al.; BOGG; SCHUBERT et al.; SERRE et al.
Exfoliative Dermatitis	MONTGOMERY; WALZER et al.; ALMEYDA et al.; PENNEYS et al.; FREYBERG
Glitzern der Haut	KOHN et al.
Granuloma anulare	BOGG
Herpes labialis/Zoster	BOGG; WILE et al.
Hyperkeratosen	BOGG; WILE et al.; FRANKEN
Keratodermie	BOGG; WILE et al.
Lichen ruber planus (ähnlich)	BURCKHARDT; BOGG; HJORTSHØJ; WECHSLER; STÜTTGEN; SAMMAN; MEARA; LOUYOT et al.; DELABY; MONTGOMERY; SØBYE; PENNEYS et al.; FREYBERG

Klinisches Bild	Autor
Lichen verrusosus	BOGG; WILE et al.
Lichen spinulosus	BOGG; WILE et al.
Lupus erythematodes	GRUPPER; GOERZ; DJAWARI; WALZER et al.
Mycosis fungoides ähnlich	LINDEMAYR; HAXTHAUSEN
Nagelveränderungen	BOGG; SERRE et al.
Pemphigus ähnliche Läsionen	BOGG
Pigmentierungen	BOGG; SERRE et al.
Pityriasis rosea (ähnlich)	COX et al.; WALZER et al.
	BOGG; BURCKHARDT; ALMEYDA et al.; WILE et al. PENNEYS et al.; FREYBERG
Pruritus	SERRE et al.; PENNEYS et al.; FREYBERG
Purpura	WALZER et al.; BURCKHARDT; ALMEYDA et al.; HAENSCH
Psoriasisformes Exanthem	BURCKHARDT; BOGG
Seborrhoische Dermatitis	WALZER et al.; BOGG; BURCKHARDT
Urtikaria	WALZER et al.; ALMEYDA et al.; PENNEYS et al.; SERRE et al.

2.11. Klinisches Bild des Lichen ruber planus durch Goldtherapie

Lichenoide Hautveränderungen sollen nach BURCKHARDT im Rahmen einer Goldtherapie relativ häufig auftreten. Der goldinduzierte Lichen ruber planus bietet ein polymorphes Erscheinungsbild (LINDEMAYR). Er kann sich sowohl als klassischer Lichen ruber planus mit typischen Papeln und Wickham -Striae (LINDEMAYR; HJORTSHØJ) als auch in untypischer Weise als lichenifizierte Plaques manifestieren, denen im späteren Verlauf eine starke Pigmentierung der Haut zusammen mit depigmentierten Stellen folgt (BURCKHARDT). Charakteristische Lichen ruber planus Papeln nach Goldtherapie sind nicht selten symmetrisch lokalisiert. (LINDEMAYR). Lichenoide Hautveränderungen können an wenigen Körperstellen oder generalisiert auftreten (FREYBERG). Bei Beteiligung der Kopfhaut finden sich hier hypertrophische, schuppende, lichenoide Flecken. Im Krankheitsbild eines goldinduzierten Lichen ruber planus fällt häufig eine Hyperpigmentierung der Haut auf (HJORTSHØJ); SAMMAN). Läsionen im Bereich der Mundhöhle treten nach PENNEYS et al. selten auf.

2.12. Klinisches Bild Pityriasis rosea ähnlicher Hautveränderungen nach Goldtherapie

Nach FREYBERG treten unter Goldtherapie häufig diskrete, ovale, rötliche, Pityriasis rosea ähnliche Läsionen auf, die vor allem über dem Nacken, den Axillen, den Leisten, dem Schenkelbereich sowie der Brust und dem Rücken lokalisiert sind. Die Läsionen sind von einer dünnen, faltigen Epidermis bedeckt und hinterlassen nach Abstoßung feiner Schuppen Narben, die entweder depigmentiert

und atrophisch oder leicht verdickt und pigmentiert erscheinen. Diese Hautreaktion wird von einem starken Juckreiz begleitet (FREYBERG).

2.13. Klinisches Bild der Chrysiasis

Synonyma:
Auriasis, Chrysoderma, Hautaurosis, Chrysocyanose

Unter Chrysiasis versteht man eine anhaltende Pigmentierung der Haut, die als Folge einer excessiven parenteralen Goldtherapie durch Goldablagerung in der Haut und anschließender UV-Licht Exposition, (also vor allem auch Sonnenlicht), verursacht wird (EBLING et al.; SCHMIDT). Als Ausdruck einer Übersättigung des Körpers mit Gold ist die Chrysiasis dosisabhängig (HOCHLEITNER). Die Latenzzeit bis zur Ausprägung der Chrysiasis ist variabel, denn sie kann sich sowohl während der Therapie als auch noch in den folgenden Jahren entwickeln (EBLING et al.; SCHMIDT). Die Haut des an Chrysiasis Erkrankten ist gräulich, graublau, bläulich, livid oder bräunlich-gelb verfärbt. Die Verfärbungen sind an lichtexponierten Körperstellen lokalisiert, also vor allem im Gesicht, an den Skleren, im Nacken, am Hals und an den Armen und Händen. Für die Chrysiasis ist eine Aussparung der Hautfalten und kleinen Gesichtsfältchen von der Pigmentierung charakteristisch. Die Zunge und die Wangenschleimhäute können lachsrot verfärbt sein (HOCHLEITNER).

2.14. Häufigkeit der verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder, unter denen eine Golddermatitis auftreten kann

Über die Häufigkeitsverteilung der aufgeführten Hautreaktionen ist der Literatur nur wenig zu entnehmen. Nach BURCKHARDT bzw. LINDEMAYR sollen

vor allem Lichen ruber planus ähnliche Veränderungen auftreten. Nach PENNEYS et al. sind die meisten Golddermatitiden makulopapulöse, juckende, nicht klassifizierbare, d. h. unspezifische Hautausschläge, deren histologischer Befund auf einen medikamentös induzierten Ausschlag hinweist.
Von den morphologisch klassifizierbaren Golddermatitiden sind die meisten Lichen ruber planus ähnlich, in der Häufigkeit gefolgt von Pityriasis rosea ähnlichen Hautveränderungen. (PENNEYS et al.)

Die Klassifizierung von 37 Fällen mit Hautreaktionen nach Chrysotherapie verteilt sich wie folgt:

nach PENNEYS et al. :	Patienten	%
unklassifizierte Golddermatitis	19	51,3
Lichen ruber planus ähnlich	11	29,7
Pityriasis rosea ähnlich	4	1o,8
Erythema nodosum	1	2,7
Exfoliative Dermatitis	1	2,7
Urtikarieller medikamentöser Ausschlag	1	2,7

Eine weitere Aufschlüsselung der Hautveränderungen nach Goldtherapie wurde von SERRE et al. im Rahmen einer Studie an 21o Patienten, von denen 39 Patienten Hautreaktionen entwickelten, aufgestellt:

nach SERRE et al. :	Patienten	%
Erythem - lokal juckend	7	17,9
- diffus juckend	13	33,3
- ohne Juckreiz	2	5,1
- morbilliform	2	5,1
- mit blasigen Läsionen	2	5,1
Erythemato-squamöse Läsionen	2	5,1
Pruritus	4	1o,2
Urtikaria	3	7,6
Erythrodermie	2	5,1
Unspezifische Hautreaktionen	2	5,1

Ein Vergleich dieser beiden Aufstellungen ist aufgrund der unterschiedlichen Diagnosen nicht möglich. Schlüsselt man die in der Literatur beschriebenen Fälle über Hautreaktionen nach Goldtherapie wegen rheumatoider Arthritis nach den klinischen Diagnosen auf, so ergibt sich, daß lichenoide und Pityriasis rosea ähnliche Hautveränderungen sowie die Entwicklung einer Erythrodermie relativ häufig beschrieben wurden (Tab. II, Tab. III). Dieses Ergebnis kommt den Beobachtungen von PENNEYS et al. nahe, nach denen Lichen ruber planus ähnliche und Pityriasis rosea ähnliche Veränderungen nach Goldtherapie vom den klassifizierbaren Golddermatitiden am häufigsten auftreten.

2.15. Lokalisation

Nach BOGG sollen die Axillen, die Leisten, die großen Hautfalten und die periumbilikale Bauchregion Prädilektionsstellen für die Manifestation einer Golddermatitis sein. Flüchtige erythematöse oder morbilliforme Ausschläge, die unter der Goldtherapie kurzfristig in Erscheinung treten, sollen vor allem an Armen, Nacken und Oberschenkeln lokalisiert sein (FREYBERG). Nach FREYBERG manifestieren sich Pityriasis rosea ähnliche Hautläsionen über dem Nacken, den Axillen und Leisten, im Bereich der Brust oder des Rückens oder der Schenkelregion, wogegen lichenoide Hautreaktionen an wenigen Körperstellen isoliert oder generalisiert auftreten können. Erythematöse, juckende Hautveränderungen werden vor allem über den Ohren, den Augen und an der Kopfhaut beobachtet (FREYBERG).
In einer von PENNEYS und Mitarbeitern an 37 Patienten durchgeführten Studie manifestierte sich die Golddermatitis zu je 56,7 % (d.h. bei je 21 Patienten) am Stamm bzw. an den Beinen; zu 43 % (bei 16 Patienten) an den Armen; in 16,2 % (bei 6 Patienten) sind die Hände befallen, und zu jeweils 1o,8 % (je 4 Patienten) finden sich Hautveränderungen im Gesicht bzw. an den Füßen. (Tab. IV).

Aus der Zusammenstellung der 32 Literaturberichte in Tab. II ergeben sich - sieht man von sechs als generalisiert beschriebenen Fällen ab - für die verbleibenden 26 Fälle folgende Zahlen: (Tab. IV)
Der Gesichtsbereich ist in 12 Fällen (46 %) beteiligt, wobei das Auftreten von Gesichtsschwellungen mitgezählt wurde.

TABELLE III

Aufschlüsselung der klinischen Diagnosen von Hautreaktionen nach Chrysotherapie wegen rheumatoider Arthritis aus Tab. II

DIAGNOSE	ANZAHL DER PATIENTEN	HÄUFIGKEIT % BEZOGEN AUF 32 PATIENTEN
Lichen ruber planus ähnlich bzw. lichenoide Läsionen	9	28,1
Pityriasis rosea ähnlich	4	12,5
Erythrodermie	4	12,5
unspezifisch bzw. Toxiko - dermie	2	6,2
erythematöser Hautausschlag bzw. erythematöse Läsionen	4	12,5
Chrysiasis	3	9,3
Glitzern der Haut	1	3,1
Exfoliative Dermatitis	1	3,1
Urtikaria	1	3,1
Seborrhoische Dermatitis	1	3,1
Pityriasis sicca (vor Entwicklung einer Erythrodermie)	1	3,1
Psoriasisforme Dermatitis	1	3,1
Hautverdickung ; Telangiektasie	1	3,1
Erythematodes discoides verdächtig bzw. Erythematodes visceralis et integumentalis	2	6,2
Akne medicamentosa (im Anschluß an lichenoide Golddermatitis)	1	3,1
Entwicklung einer Mycosis fungoides (im Anschluß an lichenoide papulöse Golddermatitis)	1	3,1

Anmerkung:

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der gestellten Diagnosen und der Anzahl der Fälle ist dadurch entstanden, daß einige Patienten im Laufe der Zeit verschiedene Erscheinungsbilder der Golddermatitis entwickelten.

Bei 13 Patienten sind die oberen, bei 14 Patienten die unteren Extremitäten befallen (5o % bzw. 53 %). Veränderungen am Stamm finden sich 14 mal (53 %); die Hände bzw. die Füße sind in 5 bzw. 3 Fällen betroffen (19 % bzw. 11 %). Weiterhin sind die Axillen zweimal und die Leisten dreimal beteiligt. Veränderungen im Kopfbereich finden sich an der Kopfhaut oder als Haarausfall oder Alopezie insgesamt in 8 Fällen. Die Mundschleimhäute sind in 4 Fällen, die Zunge in 2 Fällen verändert. Darüberhinaus traten in einem Fall Mundwinkelfissuren auf; die Lippen waren zweimal mitbetroffen. Eine konjunktivale Rötung fiel in drei Fällen auf und war in einem Fall mit Tränenfluß vergesellschaftet.

Diese Zahlen stimmen eher mit den Beobachtungen von PENNEYS et al. als mit denen von BOGG überein (Tab. IV)

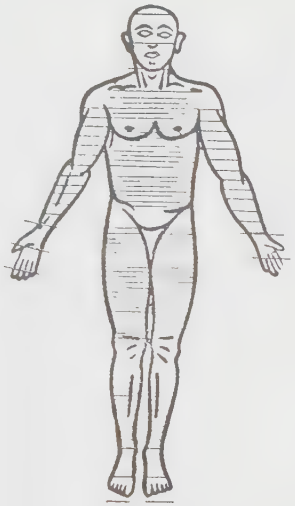
TABELLE IV

Lokalisation der Hautveränderungen bei Golddermatitis

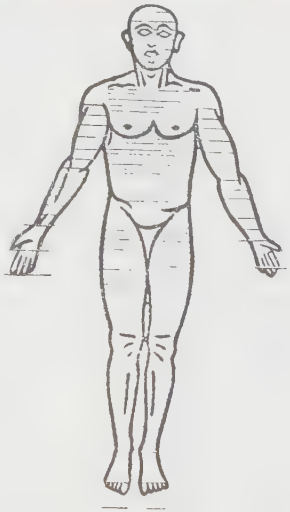
ANGABEN NACH PENNEYS et al.			ANGABEN NACH TABELLE II	
Anzahl der Patienten: 37			Anzahl der berücksichtigten Fälle: 26	
LOKALISATION	HÄUFIGKEIT	HÄUFIGKEIT IN % auf 37	HÄUFIGKEIT	HÄUFIGKEIT IN % auf 26
Gesicht	4	1o,8	12	46,1
Stamm	21	56,7	14	53,8
Arme	16	43,2	13	5o,0
Beine	21	56,7	14	53,8
Hände	6	16,2	5	19,8
Füße	4	1o,8	3	11,5

ANMERKUNG: In dieser Tabelle wurden Hautveränderungen, die bei einem Patienten gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen auftraten, jeweils gesondert aufgeführt. Dies erklärt die scheinbare Diskrepanz zwischen der Patientenanzahl im Ausgangskollektiv und der Anzahl der Lokalisationsangaben.

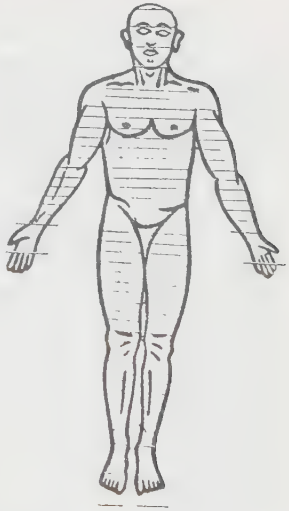
Graphische Darstellung: Lokalisationshäufigkeit der Hautveränderungen bei Golddermatitis
(Vergleich von Gesicht, Stamm, Armen, Beinen, Händen und Füßen)



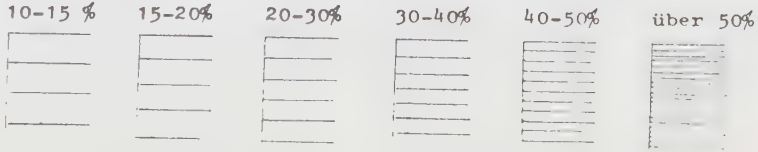
nach Penneys et al.



nach Tabelle II



nach Tabelle V
(eigene Untersuchungen)



3.0. Histologische Veränderungen bei Golddermatitis

3.1. Histologisches Bild

3.1.1. Lichen ruber planus ähnliche Veränderungen nach Goldtherapie

Differentialdiagnostisch kann sich ein goldinduzierter Lichen ruber planus vom klassischen Bild in folgender Weise histologisch unterscheiden: Alle für den Lichen ruber planus charakteristischen Veränderungen wie Hyperorthokeratose, Akanthose, Verbreiterung der Granularzellschicht und Verflüssigungsdegeneration der Basalzellschicht in der Epidermis können auftreten aber auch teilweise oder vollkommen fehlen (WINER et al.). So fanden z. B. LOUYOT et al. in einem Fall von lichenoider Hautreaktion nach Goldtherapie außer einer ziemlich dünnen orthokeratotischen Epidermis keine weiteren histologischen Veränderungen. Sowohl MEARA als auch HJORTSHØJ beschreiben die Epidermis Lichen ruber planus ähnlicher Hautveränderungen als (locker) hyperkeratotisch, wobei MEARA zusätzlich akanthotische und HJORTSHØJ verflüssigungsdegenerative Veränderungen beobachteten. In einem von MENZEL veröffentlichten Fall ist das stratum basale streckenweise zerstört. Nicht selten fehlt das stratum granulosum oder ist vermindert. Darüberhinaus kann die Epidermis dünn oder parakeratotisch verändert sein (LOUYOT et al.; PENNEYS et al.). Das Infiltrat liegt verstreut oder perivaskulär angeordnet und bleibt nicht in jedem Fall - wie beim klassischen Lichen ruber planus - bandförmig auf das stratum papillare und den Subpapillarbereich begrenzt, sondern kann bis in das mittlere und tiefe Corium hineinreichen (WINER et al.; MEARA). Jedoch finden sich Fälle, in denen das

Infiltrat bandförmig subepidermal liegt (MENZEL; HJORTSHØJ). Die perivaskuläre Anordnung der Infiltratzellen ist in allen Schichten des Corium möglich (MEARA; PENNEYS et al.). In einzelnen Fällen wandern Infiltratzellen in die untere Epidermis ein (MENZEL; MEARA).
Das Infiltrat setzt sich wie beim Lichen ruber planus aus Lymphocyten und - mitunter melaninspeichernden - Histiocyten zusammen; zusätzlich finden sich aber auch Plasmazellen (SØBYE) und für den medikamenten- bzw. goldinduzierten Lichen ruber planus typisch Eosinophile. Die zelluläre Zusammensetzung des Infiltrats ist variabel.(SAMMAN; PENNEYS et al.; WINER et al.). So ist es auch möglich, daß sich nur ein bandförmiges dichtes lymphocytäres Infiltrat im oberen Corium findet (HJORTSHØJ).
Sowohl die Epidermis als auch das stratum papillare können ödematös verändert sein (MEARA). Wie beim Lichen ruber planus finden sich manchmal hyalin umgewandelte Epidermiszellen oder hyalinisiertes Kollagen im Papillarkörper (MEARA) bzw. im Zentrum der Schädigung (SØBYE).

Veränderungen der Kapillaren beschränken sich auf endotheliale Proliferation mit in das Lumen vorspringenden Endothelzellkernen (WINER et al.) oder Dilatation der Gefäße (PENNEYS et al.).

Die Verbindung zwischen Epidermis und Corium ist durch die Infiltratzellen oder Verflüssigungsdegeneration der Basalzellschicht häufig undeutlich; eine sägezahnähnliche Einengung der Reteleisten wie beim Lichen ruber planus wurde beschrieben. (MEARA; HJORTSHØJ). MENZEL beschreibt neben einer sägezahnähnlichen Akanthose eine Zerstörung der Basalzellschicht aufgrund eindringender Infiltrat-

zellen. Infolge dieser Veränderungen kommt es zur Pigmentinkontinenz. Nach Untersuchungen von PENNEYS und Mitarbeitern können lichenoide Hautreaktionen über die genannten Veränderungen hinaus im histologischen Bild einem typischen Lichen ruber planus entsprechen oder aber histologische Veränderungen aufweisen, die denen eines Erythematodes, eines Erythema multiforme exsudativum oder einer Pityriasis lichenoides und varioliformis acuta ähneln.

3.1.2. Unspezifische Dermatitis nach Goldtherapie

Unspezifische Golddermatitiden bieten histologisch ein recht polymorphes Bild. Als seltenere histologische Befunde sind parakeratotische Veränderungen möglich (FRANKEN; WALZER et al.; PENNEYS et al.). Die Epidermis und die Granularzellschicht können dünn sein, etwas häufiger finden sich extravasal gelegene Erythrocyten (PENNEYS et al.). Als häufiger gemeinsamer Befund bei unspezifischen Golddermatitiden ist die Epidermis durch Spongiose verändert oder enthält kleinere spongiotische Herde (PENNEYS et al.). Das Infiltrat, das sowohl isoliert als auch zusammen mit den spongiotischen Veränderungen auftritt, ist im oberen Corium perivaskulär lokalisiert und setzt sich meistens aus Lymphocyten und Histiocyten zusammen. Ein herdförmiges, vor allem auch perivaskulär angeordnetes oberflächliches Infiltrat wurde von FRANKEN im Zusammenhang mit einem makulo-papulösen Exanthem im Rahmen einer diffusen Chrysiasis beschrieben. In einigen Fällen finden sich zusätzlich Eosinophile, polymorphkernige Neutrophile und Mastzellen im Infiltrat (WALZER et al.;PENNEYS et al.). Einige unspezifische Golddermatitiden weisen eine urtikarielle Note auf.

Unter der unveränderten Epidermis beobachteten PENNEYS et al. ein ödematöses stratum papillare. Das sparsam bis mäßig dichte lymphohistiocytäre Infiltrat liegt im oberen Corium perivaskulär und enthält eine variable Anzahl von Neutrophilen, Eosinophilen und Mastzellen. Es gleicht daher in seiner Zusammensetzung einem Infiltrat, wie es bei allergisch-urtikariellen Reaktionen zu finden ist (PENNEYS et al.). COX et al. beschreiben nach Goldtherapie im oberen und mittleren Corium vermehrt elongierte Zellen, von denen sie vermuten, daß es sich um Fibrocyten oder Histiocyten handelt. Die Autoren interpretieren die Vermehrung dieser elongierten Zellen als reaktiven Prozeß seitens der Haut auf die Goldtherapie.

In einer Biopsie aus der Hinterhauptregion eines Patienten, der eine allergische Golddermatitis entwickelt hatte, fanden WALZER und Mitarbeiter neben parakeratotischen und spongiotischen Veränderungen in der Epidermis Verkrustungen und Akanthose. Es fielen Follikelhornpfröpfe auf. Die Haarfollikel waren infiltriert und zum großen Teil zerstört.

3.1.3. Pityriasis rosea ähnliche Reaktionen nach Goldtherapie

Die Veränderungen im histologischen Bild einer Pityriasis rosea ähnlichen Golddermatitis sind nach PENNEYS et al. nicht von der idiopathischen Form zu unterscheiden. Als histologische Veränderungen finden sich Parakeratose und Spongiose. Um die Blutgefäße des oberen Corium liegt ein lymphohistiocytäres Infiltrat. Es lassen sich auch einige extravasal liegende Erythrocyten erkennen (PENNEYS et al.). Eine klinische Unterscheidungs-

möglichkeit von einer klassischen Pityriasis rosea soll darin bestehen, daß goldinduzierte Pityriasis rosea ähnliche Hautveränderungen häufiger zusammen mit anderen Formen von Hautreaktionen auftreten.

3.1.4. Exfoliative Dermatitis nach Goldtherapie

PENNEYS und Mitarbeiter beschreiben für eine solche Hautveränderung das Bild einer oberflächlichen Dermatitis mit fokaler Parakeratose.

3.1.5. Histologie der Chrysiasis

Es finden sich vor allem in der pars papillaris und reticularis des Corium grobschollige, rundovale, vorwiegend intrazellulär gelegene Pigmentgranula, die in den oberen Schichten schwarz-braun und in den tieferen Schichten strohgelb-gelbrot gefärbt erscheinen (ALTMEYER et al.; SCHMIDT). Es handelt sich um Goldpartikelchen, die sich vor allem in der Nachbarschaft von Gefäßen und im Bereich der sogenannten senilen Elastose vermehrt ansammeln (ALTMEYER et al.). Diese Körnchen liegen vorwiegend in den Endothelien und angrenzenden Wandzellen von Lymph- und Blutgefäßen und in Histiocyten lokalisiert, gelegentlich findet man sie aber auch frei im Gewebe (SCHMIDT; FRANKEN). FRANKEN beschreibt im Falle einer diffusen Chrysiasis fein- bis grobkörnige oder auch grobschollige schwarze Ablagerungen in Histiocyten und Adventitiazellen sowie extrazellulär im oberen Corium gelegene Granula. Eine Beziehung zu den Hautanhangsgebilden besteht nach ALTMEYER und Mitarbeitern nicht. Die Epidermis selbst bleibt ablagerungsfrei. Unter Umständen können die Ablagerungen als subepidermales Band imponieren (ALTMEYER et al.).

FRANKEN beschreibt die Epidermis herdförmig parakeratotisch bzw. hyperorthokeratotisch verändert.
In der Regel finden sich bei der Chrysiasis keine entzündlichen Veränderungen. Selten tritt ein perivaskuläres Infiltrat auf. Die Blutgefäße erscheinen leicht dilatiert. (SCHMIDT). Von FRANKEN wurde ein Fall beschrieben, bei dem ein lympho-histiocytäres Infiltrat auffiel.

3..2. Pigmentablagerungen

In Biopsien lichenoider Hautreaktionen finden sich häufig pigmentbeladene Histiocyten sowie extrazellulär gelegene Pigmentansammlungen. (LOUYOT et al.; WINER et al.; MEARA; MENZEL). In den meisten Fällen wird dieses Pigment als Melanin interpretiert. In Untersuchungen von LOUYOT et al. lagen die extrazellulären Pigmentansammlungen perivaskulär am dichtesten, und die Autoren vermuteten, daß es sich um Goldablagerungen handeln könnte. Einige Untersuchungen, wie z. B. der Goldnachweis nach OKKELS, Resistenzprüfung der Granula gegen NO_3H und Prüfung ihrer Löslichkeit in Königswasser zeigten, daß sich die gelblich-braunen Pigmentgranula chemisch wie Gold verhielten (LOUYOT et al.). COX et al. beschrieben für Hautbiopsien von Golddermatitiden im histologischen Bild Histiocyten, die kleine runde Partikel von 1 μ Größe enthielten. Die Speicherung dieser Partikel in den Lyosomen der Histiocyten wurde elektronenmikroskopisch deutlich. Mittels emissionsspektographischer Untersuchungen gelang den Autoren der Goldnachweis für diese Einlagerungen.

3.3. Dunkelfeldbetrachtung von Goldeinlagerungen

Goldeinlagerungen lassen sich im Dunkelfeld erkennen. Es eignen sich für diese Untersuchung sowohl nach der HE-Kombination gefärbte Präparate als auch Nativpräparate (COX et al.; SCHMIDT; FRANKEN; ALTMEYER et al.). Nach ALTMEYER et al. fallen metallische Niederschläge als hellaufleuchtende Einlagerungen auf. Für die Chrysiasis beschreibt SCHMIDT rundlich bis länglich gestaltete Granula, die größer als Silberniederschläge sind und vor allem intrazellulär in Makrophagen und in den Wänden von Blutgefäßen zu finden sind. Im Falle einer diffusen Chrysiasis fielen FRANKEN Goldablagerungen in Histiocyten und Adventitiazellen im oberen Corium sowie auch extrazellulär gelegen auf. COX und Mitarbeiter beschrieben die Goldablagerungen von Golddermatitiden als rundliche Granula von ca. 1 μ Größe, die größer als Silberablagerungen und größtenteils intrazellulär gelegen sind.

4.0. Eigene Untersuchungen

4.1. Patientengut

Die zur histologischen Begutachtung probeexcidierten Hautbiopsien wurden acht Patienten entnommen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Golddermatitis bestand. Das Patientengut entstammt ausschließlich der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf aus der Zeit zwischen 1973 und 1978. Es handelt sich um sechs Frauen und zwei Männer im Alter zwischen 23 und 54 Jahren. In vier Fällen ist sowohl der Zeitpunkt, zu dem die Hautveränderungen auftraten, als auch die Dauer der Erkrankung zur Zeit der Vorstellung in der Hautklinik bekannt. Zur Zeit der Vorstellung in der Klinik lag das Auftreten der Hautveränderung

in diesen Fällen zwischen drei Wochen und vier Monaten zurück. Die Hautreaktionen traten in einem Fall zwei Monate, in zwei Fällen drei Monate und in einem Fall ca. fünf Monate nach Beginn der Goldtherapie auf. Klinisch wurden alle acht Fälle als Golddermatitiden angesehen, wovon sich histologisch sechs als Lichen ruber planus ähnlich und zwei als eher unspezifische Reaktionen darstellten. Soweit anamnestisch erfaßbar oder aus der Entnahmestelle der Probebiopsie ableitbar, waren der Stamm und die Extremitäten je viermal, Gesäß, Hals, Gesicht und Mundschleimhäute je zweimal, sowie die Hände und Füße, Leiste und Axilla je einmal befallen.

4.2. Färbemethoden und angewandte Untersuchungen

4.2.1. Färbemethoden

Es wurden Paraffinschnitte mit der Hämatoxilin-, Eosin-, von Gieson- und PAS-Kombination gefärbt. Zur Untersuchung im Dunkelfeld wurden Nativpräparate angefertigt.

4.2.2. Polarisationsoptische Untersuchung

Davon ausgehend, daß sich z. B. Silbereinlagerungen mit Hilfe eines Polarisationsfilters lichtmikroskopisch darstellen lassen, wurden die Schnitte im Anschluß an die histologische Untersuchung polarisationsoptisch durchmustert, um eventuelle Fremdkörpereinlagerungen sichtbar zu machen. Über die Darstellung von Goldeinlagerungen mittels eines Polarisationsfilters waren in der Literatur keine Hinweise zu finden.

Tatsächlich fielen in sechs Fällen doppelbrechende, länglich-ovale, kleine Granula auf, die

extrazellulär subepidermal sowie im mittleren oder auch tieferen Corium und in Gefäß- oder Schweißdrüsennähe zu finden waren. Goldablagerungen konnten mit dieser Methode aber nicht sicher nachgewiesen werden.

4.2.3. Untersuchung im Dunkelfeld

In den Fällen, wo polarisationsoptisch schon doppelbrechende Granula auffielen, wurden Nativpräparate angefertigt und im Dunkelfeld mikroskopiert (Fälle II, III, V, VI, VII, VIII).
In allen untersuchten Fällen fielen mehr oder weniger zahlreiche, rundlich bis länglich-ovale Granula auf, die hell aufleuchteten. Sie waren vor allem im mittleren und oberen Corium lokalisiert und schienen extrazellulär oder auch teilweise in Histiocyten gelegen zu sein.
In dieser Untersuchung konnten aufgrund des mikroskopischen Bildes, das Beschreibungen von COX et al., SCHMIDT oder auch ALTMEYER gleicht, Goldablagerungen zwar vermutet, nicht aber mit Sicherheit nachgewiesen werden.

4.3. Kasuistik

Anamnese, Hautbefund und histologische Befundung

I. Gertrud K. geb. 16. 1. 1921

Eigenanamnese: Im Februar 1972 habe die rheumatische Erkrankung im Anschluß an eine einwöchige fieberhafte Erkrankung im rechten Zeh begonnen. Die Diagnose einer primär-chronischen Polyarthritis wurde im Oktober 1972 gestellt. Zu dieser Zeit waren die Fingergelenke und die Kniegelenke geschwollen. Die Patientin wurde von August 1972

bis Mitte November 1972 mit Goldinjektionen behandelt. Ungefähr zwei Monate nach Therapiebeginn, nämlich Ende Oktober, traten Ödeme sowie ein periorbitales Brennen auf. Anschließend entwickelten sich eine fleckige Rötung und Juckreiz, die sich zentrifugal ausbreiteten. Der Hautausschlag dehnte sich zunächst auf das Gesäß und die Oberschenkel, anschließend auf das ganze Integument aus. Ende Januar 1973 verfärbten sich die Efflores-zenzen bräunlich.

Befund Februar 1973

Das Gesicht ist braun-rot verfärbt und teilweise leicht infiltriert. Am Stamm und an den Extremitäten finden sich lichenoide braun pigmentierte Papeln. Am Gesäß fallen eine braun-rote flächige Verfärbung und mäßige Infiltrationen auf. An der Schleimhaut ist kein krankhafter Befund festzustellen.

Klinische Verdachtsdiagnose: Persistierende Golddermatitis; Lichen racemosus; Erythematodes.

Histologischer Befund (Probeexzision Rücken)

Die Epidermis ist insgesamt etwas schmal. Das stratum corneum weist eine Orthokeratose auf, ist aber an einigen Stellen durch Hyperkeratose und Bildung von Hornpfröpfen verändert. Im stratum granulosum finden sich neben unveränderten Zellen einige stark zusammengedrängte und flache, auch lassen sich an wenigen Stellen leichte Verdickungen der Granularzellschicht erkennen.
Das stratum spinosum weist neben einer leichten Akanthose auch leichte spongiotische Veränderungen auf. Das stratum basale ist verflüssigungsdegenerativ verändert und stellenweise ganz aufgelöst. Die Verflüssigungsdegeneration ist vor allem

über Gebieten mit massiven Infiltrationen ausgeprägt. In ihrem Zentrum sind Spalträume zwischen Epidermis und Corium entstanden. Die Reteleisten sind stark eingeengt und spitz ausgezogen oder als relativ plumpe Reste zu erkennen; streckenweise erscheinen sie verstrichen. Das stratum papillare ist leicht ödematös. Bis auf ein geringes perivaskulär liegendes Infiltrat in den mittleren Coriumschichten liegen die Infiltratzellen hauptsächlich im oberen Corium. Das Infiltrat setzt sich aus Lymphocyten und Histiocyten zusammen. Die Epidermis ist infiltratfrei. Die Kapillaren sind weitgestellt. Pigment ist in das obere Corium abgesunken und liegt extrazellulär zwischen den Faserbündeln.

Histologische Diagnose:

Lichen ruber planus artige Arzneimittelreaktion nach Goldtherapie.

Polarisationsoptisch fielen keine doppelbrechenden Fremdkörpereinlagerungen auf.

II. Herbert R., 44 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnosen: Lichen ruber planus durch Gold; Golddermatitis

Histologischer Befund (Probeexcision linker Unterbauch)

Das stratum corneum enthält eine follikuläre Hyperorthokeratose. Das stratum granulosum ist über hypertrophierten Gebieten des stratum spinosum verdickt; die Spinosazellschicht selbst ist spongiotisch und akanthotisch verbreitert. In der Basalzellschicht fällt streckenweise eine verflüssigungsdegenerative Zerstörung auf. Die Reteleisten sind eingeengt und spitzzipflig ausgezogen. Im tiefen Corium finden sich viele elongierte Zellen, vermutlich Fibrocyten.

Zwischen die Faserbündel sind Erythrocyten und Pigmentkörnchen eingestreut. Bei dem Pigment handelt es sich um hellbraune, bräunlich-schwarze Granula. Ungefähr in Höhe der Grenze zwischen pars papillaris und pars reticularis fallen mehrere mit solchen Pigmentgranula beladene Histiocyten auf. Ein Infiltrat liegt als subepidermales Band im oberen Corium und ist relativ scharf gegen das tiefere Corium abgegrenzt. Außerdem finden sich aber auch noch Infiltratzellen perivaskulär in den tieferen Coriumschichten. Das Infiltrat setzt sich größtenteils aus Lymphocyten, aber auch aus Histiocyten und vereinzelt eosinophilen Zellen zusammen. Im oberen Corium sind die Kapillaren dilatiert, und die Endothelien erscheinen leicht geschwollen. Im mittleren bis tieferen Corium sind Erythrocyten in das Gewebe ausgetreten. Etwas Melaninpigment ist vor allem in die obersten Anteile der pars papillaris des Corium abgesackt.

Histologische Diagnose: Die Veränderungen entsprechen weitgehend einem Lichen ruber planus.

Polarisationsoptisch fallen doppelbrechende Granula subepidermal zwischen den Infiltratzellen sowie im tieferen bis tiefen Corium zwischen Erythrocyten im Gewebe und in Gefäßnähe auf.

Mikroskopie im Dunkelfeld: Vereinzelt finden sich hellaufleuchtende Granula im oberen und mittleren Corium.

III. Hannelore L., geb. 18.11.1942

Eigenanamnese: Seit April 1977 unterlag die Patientin einer Goldtherapie. Die Injektionen erfolgten bis August 1977 einmal wöchentlich; die

Gesamtdosis betrug 41o mg Tauredon^{R} zur Zeit der Vorstellung in der Hautklinik. Ungefähr drei Monate nach Therapiebeginn entwickelten sich sowohl Hautveränderungen als auch Veränderungen der Mundschleimhaut. An den Mundschleimhäuten traten zunächst Bläschen und anschließend bräunliche Flecken auf.

Befund Oktober 1977: Unterhalb des linken Auges fanden sich einige bräunliche Papeln, am Hals und am benachbarten oberen Thorax zahlreiche linsengroße,bräunliche, flache Knötchen. Solche Knötchen waren auch am Unterbauch vereinzelt und im Rücken disseminiert lokalisiert.

Histologischer Befund: (Probeexcision linke Halsseite)

Die Epidermis ist hyperorthokeratotisch verbreitert. Das stratum granulosum ist breit, das stratum spinosum hauptsächlich durch Akanthose verdickt. Eine Verflüssigungsdegeneration hat das stratum basale streckenweise zerstört, so daß der untere Bereich der Epidermis an einigen Stellen aufgelöst ist. Die Basalmembran ist nicht zu erkennen. Die Reteleisten erscheinen eingeengt und nur noch als kurze Reste spitz ausgezogen oder vollkommen geschwunden. Zwischen Epidermis und Corium haben sich Spalträume gebildet. Die Papillarkörper werden von massiven Infiltraten überdeckt. Die pars reticularis enthält zahlreiche Histiocyten. Das Infiltrat findet sich als relativ scharf begrenztes subepidermales Band im oberen Corium lokalisiert; es tritt aber auch noch in den mittleren bis tieferen Coriumschichten perivaskulär und um Schweißdrüsen angeordnet in Erscheinung. Es setzt sich hauptsächlich aus Lymphocyten zusammen, enthält aber auch Histiocyten, Monocyten und einige Eosinophile.

Die Kapillaren des Corium sind erweitert, einige sind von einem Ödem umgeben. Melaninpigment hat sich unterhalb der Verflüssigungsdegeneration vor allem im oberen Corium reichlich zwischen den Infiltratzellen angesammelt. Es liegt teilweise in kleinen Spalten, die sich zwischen Epidermis und Corium gebildet haben, wird aber auch von Histiocyten gespeichert.

Histologische Diagnose: Lichen ruber planus ähnliche Golddermatitis

Polarisationsoptisch fallen doppelbrechende Granula subepidermal auf. Zusätzlich finden sich auch noch Granula im tieferen Corium in Gefäß- bzw. Schweißdrüsennähe. Innerhalb der Schweißdrüsenknäuel und -ausführungsgänge fallen keine Ablagerungen auf.

Mikroskopie im Dunkelfeld: Vor allem im oberen Corium sind hellaufleuchtende Granula zu erkennen.

IV. Horst G.

Klinische Diagnose: Lichenoide Hautreaktion auf Gold

Histologischer Befund (Probeexcision linke Lendenseite)

Das stratum corneum ist unterschiedlich dick, stellenweise findet sich eine starke Hyperorthokeratose, oder es ist zur Bildung von Follikelhornpfröpfen gekommen. Gleichzeitig findet sich eine Verbreiterung der Granularzellschicht, wobei einige Granulosazellen sehr flach sind.
Das stratum spinosum ist ebenfalls durch Akanthose verbreitert. Daneben lassen sich aber auch leichte spongiotische Veränderungen feststellen.

Streckenweise ist das stratum basale verflüssigungsdegenerativ verändert. Die Reteleisten sind stark eingeengt und kurz, teilweise spitz auslaufend. Zwischen Corium und Epidermis sind Spalten entstanden. Das obere Corium enthält ein Ödem. In der pars reticularis scheint die Anzahl der Bindegewebszellen vermehrt zu sein. Infiltrate liegen als dichtes Band subepidermal und schließen nach unten scharf ab. Außerdem liegen Infiltratzellen noch perivaskulär in tieferen Coriumschichten. Bei den Infiltratzellen handelt es sich um Lymphocyten, Histiocyten, Eosinophile und Monocyten. Die Kapillaren sind vor allem im oberen Anteil des Corium erweitert . Goldgelbe bis dunkelbraune Pigmentgranula liegen in der oberen Schicht des Corium, und zwar sowohl zwischen den Infiltratzellen als auch intrazellulär in Histiocyten. Zusätzlich fallen in der pars reticularis hellbraune bis schwarze Pigmentgranula auf. Sie werden an einer Stelle von einer elongierten Bindegewebszelle gespeichert.

Polarisationsoptisch fielen keine doppelbrechenden Granula auf.

Histologische Diagnose: Die histologischen Veränderungen entsprechen weitgehend einem Lichen ruber planus.

V. Barbara K., geb. 12. 7. 1952

Eigenanamnese: Die Patientin soll ein Jahr zuvor, nämlich 1977, laut einweisendem Hausarzt einen Rheumaschub unklarer Genese gehabt haben. Sie wurde von Juni 1978 bis zum 16. 11. 1978 mit Tauredon^{R} - Injektionen behandelt. Der Patientin wurden wöchentlich 5o mg Tauredon^{R} i.m. injiziert. Bei Abbruch der Therapie war eine Gesamt-

dosis von 85o mg erreicht. Bei der Vorstellung in der Hautklinik Düsseldorf am 6. 12. 1978 litt die Patientin schon seit 6 Wochen an Hautveränderungen.

Befund 6. 12. 1978: Es fielen Veränderungen im Halsbereich beidseits auf, die wie ein Ekzem imponierten. Gleichzeitig fanden sich mandelgroße, umschriebene, hellrote, diskret schuppende Veränderungen am linken Arm in Höhe der Ellenbeuge sowie in der linken Axilla.

Klinische Diagnose: Golddermatitis

Histologischer Befund: (Probeexzision rechte Halsseite)

Im stratum corneum findet sich eine Hyperorthokeratose; das stratum granulosum ist nur an einigen Stellen mäßig verdickt. Das stratum spinosum weist leichte akanthotische und spongiotische Veränderungen auf. Die Basalzellschicht ist in ihrer Struktur aufgelöst und enthält verflüssigungsdegenerative Veränderungen. Die Reteleisten sind als relativ kurze Reste erkennbar oder auch vollständig geschwunden. Im gesamten histologischen Bild sind keine Pigmentablagerungen sichtbar. Die Kapillaren erscheinen im gesamten Corium dilatiert. Das Infiltrat setzt sich aus Lymphocyten und Histiocyten zusammen und liegt vorwiegend als dichtes subepidermales Band im oberen Corium.

Es finden sich jedoch auch noch einige Infiltratzellen vor allem in Gefäßnähe in den tieferen Schichten des Corium.

Histologische Diagnose: Golddermatitis unter dem Bild eines Lichen ruber planus.

Polarisationsoptisch fallen vereinzelt doppelbrechende Granula subepidermal oder im mittleren Corium lokalisiert auf.

Mikroskopie im Dunkelfeld: Es finden sich relativ viele hellaufleuchtende Granula bis in die tieferen Coriumschichten.

VI. Rosa H., 54 Jahre

Anamnestischer und klinischer Befund sind nicht bekannt, da es sich um eine Einsendung handelte.

Klinische Diagnose: Verdacht auf Arzneimittelreaktion durch Gold.

Histologischer Befund: (Excisionsstelle rechter Oberschenkel)

Die Epidermis ist insgesamt stark verbreitert und enthält neben kleinen subcornealen Abszessen auch Infiltratzellen. Zwischen den verbreiterten Strecken ist die Epidermis auffallend schmal. Die Hornschicht ist durch eine parakeratotische Hyperkeratose verändert. Das stratum granulosum ist uneinheitlich gestaltet: Zum Teil sind die Zellen stark abgeflacht und wirken zusammengedrückt; an anderen Stellen fehlt das stratum granulosum ganz oder ist auch geringfügig verbreitert. Das stratum spinosum ist durch ausgeprägte Spongiose und Akanthose verbreitert. Es finden sich spongiotische Vesikel. Die Form der Zellkerne ist polymorph, zum Teil pyknotisch, oder es sind nur Kerntrümmer zu erkennen. Die Basalzellen fehlen aufgrund einer Verflüssigungsdegeneration über weite Strecken vollkommen. Die Basalmembran ist stellenweise nicht zu erkennen. Die Reteleisten sind zum großen Teil plumpzapfig gestaltet.

Die pars papillaris wird von einer großen Anzahl Infiltratzellen verdeckt. In der pars reticularis fallen neben zahlreichen elongierten Zellen Fibrocyten, Lymphocyten und relativ viele Histiocyten auf. Ein Infiltrat liegt als dichtes subepidermales Band im oberen Corium. Es finden sich aber auch noch in den tieferen Schichten des Corium Infiltratzellen, die hier vorwiegend perivaskulär oder auch um Schweißdrüsen angeordnet sind. Das Infiltrat setzt sich aus sehr vielen Lymphocyten, Histiocyten und Eosinophilen zusammen; vereinzelt lassen sich auch Monocyten unterscheiden. Einige Infiltratzellen, auch Eosinophile und Monocyten, sind in die Epidermis eingedrungen. Die Gefäße sind im gesamten Corium weitgestellt. Die Endothelien sind teilweise geschwollen. An einigen Stellen sind Erythrocyten in das Gewebe ausgetreten. Melaninpigment-Granula sind bis in die Höhe der pars reticularis abgesunken. Sie liegen in Spalten zwischen den Faserbündeln und finden sich nur äußerst selten intrazellulär in Histiocyten gespeichert.

Histologische Diagnose: Lichen ruber planus ähnliche Golddermatitis.

Polarisationsoptisch fallen im gesamten Corium doppelbrechende Granula auf. Sie finden sich auch in Nähe einer Schweißdrüse.

Mikroskopie im Dunkelfeld: Es lassen sich im gesamten Corium sehr viele hellaufleuchtende Granula beobachten.

VII. Ursula B., geb. 21. 8. 1950

Eigenanamnese: Die Patientin wurde seit September 1975 wegen einer chronisch-progressiven Polyarthritis mit Aureotan^{R} und Amuno^{R} behandelt. Zur Zeit der Vorstellung in der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf Mitte Dezember 1975 litt sie schon seit drei Wochen an Hautveränderungen an Händen und Füßen sowie an Armen und Beinen. Die Hautveränderungen sind nach Angaben der Patientin zunächst an den Füßen und eine Woche später auch an den Händen aufgetreten. Eine durch den Hausarzt durchgeführte Behandlung mit Tonoftal^{R} und Jacutin^{R} blieb erfolglos.

Befund 18. 12. 1975: Die Handflächen und Fußsohlen sind diffus gerötet. An Armen und Beinen fallen ungefähr linsengroße, lividrötliche Flekken und Papeln auf. An der Mundschleimhaut und der Innenseite der Lippen findet sich eine weißliche Netzzeichnung. Auf der Zunge sind rötliche Flecken zu erkennen.

Klinische Diagnose: Golddermatitis

Histologischer Befund (Excisionsstelle linker Unterschenkel)

Die Epidermis ist insgesamt etwas schmal und scharf gegen das Corium abgegrenzt. Sie ist lokker orthokeratotisch, läßt jedoch an einigen Stellen eine leichte follikuläre Hyperkeratose erkennen. Streckenweise ist das stratum granulosum über Verbreiterungen im stratum spinosum verdickt. Die Verbreiterungen der Spinosazellschicht beruhen auf leichten akanthotischen Veränderungen an einigen Stellen. Das stratum basale ist teilweise verflüssigungsdegenerativ verändert. Die Reteleisten sind in Länge und Breite unterschiedlich gestaltet.

Neben schmalen Leisten finden sich stumpfe, breite. Manchmal scheint die Verzapfung mit dem Corium auch ganz zu fehlen. Das Corium ist ödematös. Die Kapillaren sind weitgestellt; ihre Endothelien erscheinen aufgelockert. Es sind Erythrocyten in das Gewebe ausgetreten. Im oberen Corium enthalten einige Kapillaren eine eosinophile, homogene Substanz. In der pars reticularis fällt der relative Bindegewebszellreichtum auf. Im mittleren und tieferen Corium findet sich die ödematöse Veränderung perivaskulär. Ein Infiltrat liegt hauptsächlich im oberen Corium und perivaskulär; es sind aber auch noch in der pars reticularis perivaskulär angeordnete oder in das Gewebe eingestreute Infiltratzellen zu erkennen. Das Infiltrat setzt sich vorwiegend aus Lymphocyten und Histiocyten zusammen, enthält aber auch noch einige Monocyten und ganz vereinzelt Eosinophile. Melanin findet sich überall dort, wo die Basalzellen zerstört sind subepidermal.

Histologische Diagnose: Golddermatitis unter dem Bild einer Vaskulitis im oberen Coriumbereich

Polarisationsoptisch fielen in einigen Schnitten einzelne doppelbrechende Granula auf, die subepidermal und im mittleren Corium lagen.

Mikroskopie im Dunkelfeld: Einige hellaufleuchtende Granula waren vor allem im oberen Corium zu erkennen.

VIII. Marlene T., geb. 22. 4. 1955

Eigenanamnese: Die Patientin wurde wegen einer primär chronischen Polyarthritis von ihrem Hausarzt mit Tauredon^{R} behandelt. Bis Mitte April betrug die Gesamtdosis des applizierten Goldes 1oo mg. Während der Therapie entwickelte die Patientin Hautveränderungen im Perigenitalbereich und wurde mit Verdacht auf Psoriasis zur Abklärung der Beschwerden in die Universitäts-Hautklinik Düsseldorf überwiesen. Bei der Vorstellung in der Hautklinik bestanden die Beschwerden schon seit einigen Wochen.

Befund April 1978: Es fanden sich Hautveränderungen perigenital und über dem Gesäß. Vor allem in den Leisten und vereinzelt an der linken Gesäßhälfte waren braune, sehr flache Papeln lokalisiert. Die Patientin gab keine Parästesien in diesen Bereichen an.

Klinische Diagnose: Verdacht auf lichenoide Golddermatitis

Histologischer Befund (Probeexcision rechte Leiste in Nähe der Vulva)

Die orthokeratotische Epidermis ist insgesamt etwas schmal. Das stratum granulosum ist unauffällig. Das stratum spinosum ist akanthotisch verbreitert; in wenigen stark verbreiterten Gebieten ist eine leichte Spongiose zu erkennen. In der Basalzellschicht fällt eine beginnende Verflüssigungsdegeneration auf. Die Reteleisten sind in der Länge und der Breite uneinheitlich gestaltet; entweder erscheinen sie lang und schmal oder ziemlich kurz und breit.
Vor allem im oberen Corium findet sich ein Ödem.

Die pars reticularis enthält ziemlich viele Fibrocyten oder Histiocyten. An wenigen Stellen fallen kleine gelbbraune Granula auf, die zwischen die Faserbündel eingestreut liegen, aber auch in Nähe kleiner Gefäße zu finden sind. Subepidermal liegt ein leichtes Infiltrat, dessen Zellen in der pars papillaris mäßig dicht und im gesamten Corium perivaskulär liegen. Es besteht vorwiegend aus Lymphocyten und Histiocyten, ganz vereinzelt finden sich Monocyten oder eosinophile Zellen. Die Kapillaren sind weitgestellt und enthalten geschwollene Endothelien. Sehr viel Melanin ist bis in das stratum papillare abgesackt, wo es in größeren Anhäufungen liegt; teilweise wird es aber auch von Histiocyten gespeichert.

Histologische Diagnose: Golddermatitis

Polarisationsoptisch fielen vor allem im mittleren Coriumbereich und in der Nähe einer Schweißdrüse hellaufleuchtende Granula auf.

Mikroskopie im Dunkelfeld:

Wenige hellaufleuchtende Granula finden sich subepidermal im oberen Corium.

4.4. Zusammenfassung der histologischen Befunde

Es erweist sich als zweckmäßig, die Befunde für die sechs Lichen ruber planus ähnlichen Hautveränderungen nach Goldtherapie (I - VI) sowie die histologischen Veränderungen der eher unspezifischen Golddermatitiden (Fall VII und Fall VIII) jeweils gesondert zusammenzufassen, da beide Gruppen viele Gemeinsamkeiten im histologischen Bild aufwiesen.

ZUSAMMENSTELLUNG DER PERSÖNLICH UNTERSUCHTEN FÄLLE

TABELLE V

Fall Nr. Name	Alter Geschl.	Bestehen der Hautver - äderungen zur Zeit der Vorstellung in der Klinik (in Wochen)	Auftreten der Hautver - änderungen nach Beginn der Goldtherapie (in Monaten)	Histologische Diagnose	Polarisationsop - tisch Fremdkörper erkennbar *)	Hellaufleuchtende Granula im Dunkel - feldmikroskop *)	Lokalisation	Probe - excision
I Gertrud K.	52 f	ca. 16	2	Lichen ruber planus ähnlich	Ø	?	Gesicht, Stamm Extremitäten, Gesäß	RUcken
II Herbert R.	44 m	?	?	Lichen ruber planus ähnlich	++	+	?	Unterbauch links
III Hannelore L.	35 f	ca. 12	3	Lichen ruber planus ähnlich	+	+	Links subokulär, Hals, oberer Thorax, Unterbauch, RUcken, Zunge, Wangenschleim - haut	Hals links
IV Horst G.	28 m	?	?	Lichen ruber planus ähnlich	Ø	?	?	Lendenseite links
V Barbara K.	26 f	6	5	Lichen ruber planus ähnlich	(+)	+	Halsbereich, Arm und Axilla links	Hals rechts
VI Rosa H.	54 f	?	?	Lichen ruber planus ähnlich	++	++	?	Oberschen - kel rechts
VII Ursula B.	25 f	3	3	Golddermatitis (mit ZUgen einer Vaskulitis im oberen Corium)	(+)	+	Hände, Füße, Exremitäten, Schleimhäute	Unterschen - kel
VIII Marlene T.	23 f	?	?	Golddermatitis	(+)	(+)	perigenital Leiste, Gesäß	Leiste in Nähe der Vulva

*) Ø keine, (+) vereinzelt,
+ einige ++ viele

4.4.1. Histologische Veränderungen Lichen ruber planus ähnlicher Hautreaktionen nach Goldtherapie

(Fall I - VI)

Epidermis: Die Epidermis ist in fünf Fällen hyperorthokeratotisch verändert oder weist eine Hyperparakeratose auf (Fall VI). In drei Fällen lassen sich Follikelhornpfröpfe erkennen (I, II, IV). Eine Verbreiterung der Granularzellschicht kann in allen untersuchten Biopsien festgestellt werden, wobei das stratum granulosum in jeweils drei Fällen durchgehend (II, III, IV) bzw. nur stellenweise (I, V, VI) verbreitert ist. Dreimal fallen sehr flache Granulosazellen auf (I, IV, VI). Darüberhinaus erscheint das stratum granulosum in Fall VI stellenweise geschwunden, und die Epidermis enthält subcorneale Abszesse. Akanthotische Veränderungen meist leichterer Art finden sich in allen Biopsien. Eine Spongiose erscheint mit Ausnahme von Fall III in allen Fällen, ist aber außer in Fall VI, wo sie stark ausgeprägt ist, meist leichterer Natur. In allen Fällen weist das stratum basale verflüssigungsdegenerative Veränderungen auf. Bis auf Fall VI, in dem die Epidermis neben einigen Rundzellen auch von Monocyten und Eosinophilen infiltriert ist, ist die Epidermis stets infiltratfrei.

Reteleisten und Verbindung zwischen Epidermis und Corium: Die Reteleisten erscheinen häufig eingeengt (I - V) und entweder für einen Lichen ruber planus untypisch lang und spitz ausgezogen (II) oder als kurze plumpe (V) oder spitze Reste (I, III, IV). In Fall I und V scheinen die Reteleisten teilweise verstrichen bzw. geschwunden zu sein.

In Fall VI sind sie vorwiegend plumpzapfig gestaltet. In drei Fällen (I, III, IV) sind zwischen Epidermis und Corium freie Zwischenräume bzw. Spalten entstanden.

Corium: Der obere Anteil des Corium erscheint in zwei Fällen ödematös (I und IV). Relativ häufig enthält das mittlere bis tiefe Corium eine ziemlich große Anzahl elongierter Bindegewebszellen, bei denen es sich um Fibrocyten oder Histiocyten handelt (II, III, IV, VI). Die Kapillaren sind entweder nur im oberen (II und IV) oder im gesamten Corium (I, III, V, VI) dilatiert. Gleichzeitig finden sich in zwei Fällen geschwollene Endothelien (II und VI) oder ein perivaskuläres Ödem (III). Das regelmäßig lympho-histiocytäre Infiltrat (I - VI) enthält zusätzlich auch noch Eosinophile (II, III, IV, VI) oder Monocyten (III, IV, VI). Die Infiltratzellen sind bandförmig im oberen Corium lokalisiert; in allen Fällen finden sich aber im gesamten tieferen Corium vor allem noch perivaskulär angeordnete Infiltrate. Bis auf Fall V, in dem keine Pigmentablagerungen sichtbar sind, ist in allen Fällen gelblich-braunes Pigment, bei dem es sich um Melanin handeln dürfte, bis in das obere Corium abgesackt. Die Pigmentgranula liegen entweder frei im Gewebe (I - V) oder intrazellulär in Histiocyten (III und IV). In Fall II und Fall IV sind zusätzlich Pigmentgranula in den tieferen Schichten des Corium aufgefallen. Es handelt sich um bräunliche bis schwarze Pigmentkörnchen, die zwischen die Faserbündel eingestreut liegen, in Fall IV aber auch von elongierten Bindegewebszellen gespeichert werden. Zusätzlich sind in Fall II und Fall VI extravasal gelegene Erythrocyten sichtbar gewesen.

4.4.2. Histologische Veränderungen eher unspezifischer Golddermatitiden (Fall VII und VIII):

In beiden Fällen wirkt die Epidermis etwas schmal; in Fall VII scheinen sich in Gebieten mit hyperkeratotischen Veränderungen Follikelhornpfröpfe gebildet zu haben. Das stratum granulosum ist nur in Fall VII im Sinne einer leichten Verdickung, die nur streckenweise auftritt, verändert. Im stratum spinosum lassen sich neben leichten akanthotischen Veränderungen in beiden Fällen zusätzlich noch leichte spongiotische Veränderungen in Fall VIII erkennen. Der Befund im stratum basale ist unterschiedlich: In einem Fall (VII) ist die Basalzellschicht streckenweise verflüssigungsdegenerativ zerstört, in einem anderen Fall (VIII) fällt eine geringgradige bzw. beginnende Verflüssigungsdegeneration auf, wobei das stratum basale im großen und ganzen intakt erscheint.

Reteleisten: In beiden Fällen sind die Reteleisten unterschiedlich breit gestaltet, insbesondere in Fall VIII wirken sie entweder lang und schmal oder kurz und breit; in Fall VII scheint an einigen Stellen die Verzapfung mit dem Corium zu fehlen.

Corium: Das obere Corium ist ödematös (VII) oder enthält ein perivaskuläres Ödem (VIII). Im tieferen Corium fällt eine große Anzahl länglicher Bindegewebszellen auf, von denen sich in Fall VIII reichlich Histiocyten unterscheiden lassen. Die Kapillaren sind dilatiert und enthalten entweder geschwollene (VIII) oder aufgelockerte (VII) Endothelien. Zusätzlich sind in Fall VII Erythrocyten in das Gewebe ausgetreten.

Der Hauptanteil des Infiltrats liegt im oberen Corium. Es liegt hier bis auf wenige in das Gewebe verstreute Zellen in Fall VII vorwiegend perivaskulär, in Fall VIII erscheint es mäßig dicht subepidermal gelegen. In beiden Fällen finden sich zusätzlich im tieferen Corium noch perivaskulär einige Infiltratzellen. Die Infiltrate setzen sich aus Lymphocyten und Histiocyten zusammen, wobei in Fall VIII die Lymphocyten überwiegen. Gleichzeitig fallen vereinzelt Eosinophile oder Monocyten auf (VII und VIII). Melanin ist bis in das obere Corium abgesackt. In Fall VII liegt es subepidermal überall dort, wo die Basalzellen zerstört sind; in Fall VIII bildet es größere extrazelluläre Anhäufungen oder liegt in Histiocyten gespeichert. Zusätzlich fallen in Fall VII gelbbraune Granula im tieferen Corium auf, die sowohl zwischen die Faserbündel eingestreut als auch im Bereich eines kleinen Gefäßes zu finden sind.

5.0. Diskussion

5.1. Lichen ruber planus ähnliche Golddermatitiden (Fall I bis Fall VI)

In allen sechs Fällen läßt sich die Diagnose goldinduzierter lichenoider Hautreaktionen aufrecht erhalten. Für diese Diagnose sprechen das Vorkommen eosinophiler Infiltratzellen (II, III, IV, VI) sowie die perivaskuläre Lokalisation der Infiltrate im gesamten Corium in allen Fällen (WINER et al.; MEARA; PENNEYS et al.) Die Epidermis weist Veränderungen auf, wie sie beim typischen Lichen ruber planus auftreten, nämlich Hyperkeratose, Akanthose, Verbreiterung der Granularzellschicht und Verflüssigungsdegeneration im stratum basale.

Diese Veränderungen sind nach WINER und Mitarbeitern durchaus mit der Diagnose eines goldinduzierten Lichen ruber planus vereinbar. Parakeratotische Veränderungen, wie sie in Fall VI auftreten, sind von PENNEYS et al. für lichenoide Golddermatitiden beschrieben worden. Eine Dilatation der Kapillaren, die in allen Fällen mehr oder weniger ausgeprägt auftrat, sowie geschwollene Endothelien (II und VI) sind auch von PENNEYS et al. bzw. WINER et al. für lichenoide Hautreaktionen nach Goldsalzbehandlung beobachtet worden. Als weitere Befunde fielen uns spongiotische Veränderungen (I, II, IV, V, VI) und in Fall III ein perivaskuläres Ödem auf. Für unspezifische Golddermatitiden wurden von PENNEYS et al. spongiotische Veränderungen in der Epidermis als wichtiges diagnostisches Merkmal beschrieben.
Das obere Corium enthielt in zwei Fällen ein Ödem (I und IV). Bis auf zwei Fälle (I und V) enthielt das mittlere bis tiefere Corium der untersuchten Biopsien eine ziemlich große Anzahl von Histiocyten und Fibrocyten. Ähnliche Veränderungen, nämlich eine Vermehrung elongierter Zellen im mittleren und oberen Corium, wurden von COX und Mitarbeitern als vermutlich reaktiver Prozeß nach Goldtherapie interpretiert. Mit Ausnahme von Fall VI war die Epidermis stets infiltratfrei; in Fall VI war sie von Rundzellen, einigen Eosinophilen und Monocyten infiltriert. Das Einwandern von Infiltratzellen in die untere Epidermis bei goldinduzierten Lichen ruber planus ähnlichen Hautveränderungen ist von MEARA bzw. MENZEL beobachtet worden. In zwei Fällen (II und IV) fanden sich neben Pigmentablagerungen im oberen Corium auch noch bräunlich-schwarze Pigmentgranula im mittleren bis tieferen Corium. Dieses Pigment ist teilweise von Histiocyten aufgenommen worden. Es stellt sich hier die Frage, ob es sich um Goldablagerungen handeln könnte, so wie sie COX et al. aber

auch LOUYOT und Mitarbeiter in histologischen Untersuchungen von Golddermatitiden erwähnt haben. COX et al. beschreiben Goldpartikelchen in Histiocyten, die in der oberen bis mittleren Schicht des Corium lokalisiert sind und erbringen emissionsspektographisch den Goldnachweis. LOUYOT et al. haben vor allem in der Nähe eines Gefäßes und intrazellulär in Histiocyten bräunlich-gelbe Pigmentgranula gefunden und haben aufgrund chemischer Untersuchungen vermutet, daß es sich um Goldpartikel handeln könnte, ohne allerdings den endgültigen Nachweis dafür erbringen zu können.

5.2. Unspezifische Hautreaktionen nach Goldtherapie (Fall VII und Fall VIII)

In diesen beiden Fällen handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls um goldinduzierte Reaktionen. Zum einen traten die Hautveränderungen im Rahmen einer Goldtherapie auf, zum anderen gleichen die histologischen Veränderungen in starkem Maße denjenigen, die PENNEYS und Mitarbeiter bzw. COX und Mitarbeiter für unspezifische Golddermatitiden beschrieben haben. Eine urtikarielle Komponente ist in beiden Fällen zu diskutieren. Für unspezifische goldinduzierte Hautreaktionen sprechen in beiden Fällen die schmale Epidermis, die Ödembildung, das perivaskulär lokalisierte lymphohistiocytäre Infiltrat,(das sich allerdings in unseren Fällen bis in das tiefere Corium fortsetzte und in Fall VIII nicht ausschließlich perivaskulär zu finden war),extravasal gelegene Erythrocyten in Fall VII und spongiotische Veränderungen in der Epidermis in Fall VIII (PENNEYS et al.). Spongiotische Veränderungen sind nach PENNEYS et al. für unspezifische Golddermatitiden charakteristisch.

Nach PINKUS und MEHREGAN sollen perivaskuläre Ödeme für medikamentös induzierte Hautreaktionen typisch sein. Darüberhinaus sind die Beobachtungen einer leichten Verdickung der Granularzellschicht (VII) als auch akanthotische und verflüssigungsdegenerative Veränderungen mit dem Bild einer unspezifischen Golddermatitis vereinbar. PENNEYS et al. haben für einen Fall einer unspezifischen Golddermatitis histologisch Lichen ruber planus ähnliche Veränderungen beschrieben.
Nach COX et al. könnte die Vermehrung länglicher Bindegewebszellen ebenfalls für goldinduzierte Hautveränderungen sprechen.
Nach MILNE ist es möglich, daß sich in medikamentös bedingten Hautausschlägen Urtikaria-ähnliche Veränderungen zusammen mit vaskulären und epidermalen Veränderungen manifestieren. Sowohl die Ödembildung im oberen Corium (VII und VIII) als auch die dilatierten Kapillaren mit perivaskulären, bis auf wenige Eosinophile und Monocyten vorwiegend lympho-histiocytären,Infiltraten auch im tieferen Corium lassen die Vermutung einer urtikariellen Komponente zu. (MILNE).
Diese Interpretation stimmt insofern nicht mit der von PENNEYS et al. gegebenen Beschreibung unspezifischer Golddermatitiden mit urtikarieller Komponente überein, als diese Autoren perivaskuläre Infiltrate und ödematöse Veränderungen ausschließlich für das obere Corium beschrieben und in ihren Fällen die Epidermis stets unverändert war. Das Infiltrat setzte sich in diesen Fällen nach PENNEYS et al. aus Lymphocyten, Histiocyten, Eosinophilen, Neutrophilen und Mastzellen zusammen. In unspezifischen Golddermatitiden ohne urtikarielle Note beobachteten die Autoren lympho-histiocytäre Infiltrate.

6.0. Zusammenfassung

Von den acht untersuchten Fällen handelt es sich sechsmal um Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktionen nach Goldtherapie und zweimal um eher unspezifische Golddermatitiden. Die Häufigkeitsverteilung zu Gunsten der lichenoiden Hautreaktionen stimmt mit den Beobachtungen von PENNEYS et al. bzw. BURCKHARDT überein, nach denen diese Form der Golddermatitis unter den klassifizierbaren am häufigsten auftritt. Die Hautveränderungen fanden sich in unseren Untersuchungen an den nach PENNEYS et al. bzw. BOGG für Golddermatitiden bevorzugten Stellen lokalisiert. Es waren vor allem der Stamm und die Extremitäten (je vier von acht Fällen, d.h. 5o %) befallen, gefolgt von Veränderungen im Gesicht und an den Mundschleimhäuten (je zweimal von acht Fällen) sowie jeweils in einem Fall von Veränderungen an Händen und Füßen bzw. der Leiste oder Axilla. Die Gesichtsbeteiligung in zwei Lichen ruber planus ähnlichen Hautreaktionen ist auffällig, da das Gesicht nicht zu den Prädilektionsstellen des typischen Lichen ruber planus zählt.

Aufgrund der histologischen Befunde ist die Diagnose goldinduzierter Hautreaktionen in allen Fällen wahrscheinlich. Wenn auch Goldablagerungen in den histologischen Schnitten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten, so sprach doch die Untersuchung von Nativpräparaten im Dunkelfeld, von der Fall I und Fall IV ausgeschlossen waren, in allen untersuchten Schnitten für goldinduzierte Hautveränderungen: Es fielen rundlich ovale, hellaufleuchtende, intra- und extrazellulär gelegene Granula auf, die vom Aspekt her denjenigen glichen, die ALTMEYER, COX et al. und SCHMIDT für Goldablagerungen beschrieben haben.

In diesen Fällen waren auch schon polarisationsoptisch doppelbrechende Einlagerungen in Form von rundlich ovalen bis länglichen Granula aufgefallen. In den lichenoiden Hautveränderungen fanden sich solche, die auch beim typischen Lichen ruber planus auftreten, nämlich Hyperkeratose, Akanthose, Verdickung der Granularzellschicht und Verflüssigungsdegeneration. Die Epidermis enthielt in einem Fall eine Parakeratose und war von Infiltratzellen infiltriert. Für die Diagnose goldinduzierter lichenoider Hautveränderungen sprechen folgende Befunde:

- Dilatation der Kapillaren;
- geschwollene Endothelien;
- eine relativ große Anzahl elongierter Bindegewebszellen im mittleren bis tieferen Corium;
- das Auftreten von Eosinophilen im Infiltrat;
- perivaskuläre Infiltratlokalisation im gesamten Corium.

Darüberhinaus fielen in einigen Präparaten noch ödematöse Veränderungen entweder im oberen Corium oder perivaskulär auf. Die Epidermis wies eine Spongiose auf. In einem Fall fielen lange und spitzzipflig ausgezogene Reteleisten auf, die für den Lichen ruber planus nicht typisch sind. In zwei Fällen war das Infiltrat auch um Schweißdrüsen gelegen. Für zwei weitere Fälle konnte aufgrund der histologischen Befunde die Diagnose einer unspezifischen Golddermatitis gestellt werden. Das histologische Bild wies folgende Veränderungen auf:

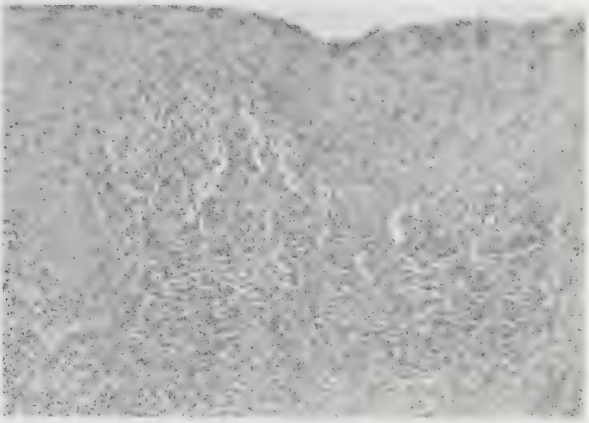
- schmale Epidermis;
- spongiotische Veränderungen;
- perivaskuläres lymphohistiocytäres Infiltrat im Corium, das in unseren Fällen einige Eosinophile und Monocyten enthielt;
- extravasal gelegene Erythrocyten.

Zusätzlich wiesen die Biopsien in der Epidermis Hyperkeratose, Akanthose und Verflüssigungsdegeneration auf. Die Granularzellschicht war in einem Fall verbreitert. Die Kapillaren erschienen dilatiert, und die Endothelien waren geschwollen und aufgelockert. Aufgrund der Ödembildung, der Infiltratanordnung und -zusammensetzung sowie der Kapillardilatationen läßt sich für beide Fälle eine urtikarielle Komponente vermuten.

Trotz der unterschiedlichen histologischen Bilder fielen in den untersuchten Präparaten einige häufig auftretende Befunde auf: Mit Ausnahme von zwei Fällen fanden sich regelmäßig Eosinophile im Infiltrat. In nahezu allen Fällen enthielt das mittlere bis tiefere Corium stark elongierte oder eine vermehrte Anzahl von Bindegewebszellen. Die Infiltratzellen waren in mehr oder weniger starkem Ausmaß bei allen Fällen noch perivaskulär im tieferen Corium zu finden. Meist war eine Kapillardilatation im oberen oder im gesamten Corium festzustellen. Häufig fiel eine Spongiose der Epidermis auf. Eine beginnende oder mehr oder weniger stark ausgeprägte Verflüssigungsdegeneration der Basalzellschicht konnte in allen Fällen beobachtet werden.

7.0. Mikrophotogramme und Photografien der makroskopischen Hautveränderungen

Abb. 1
Fall II

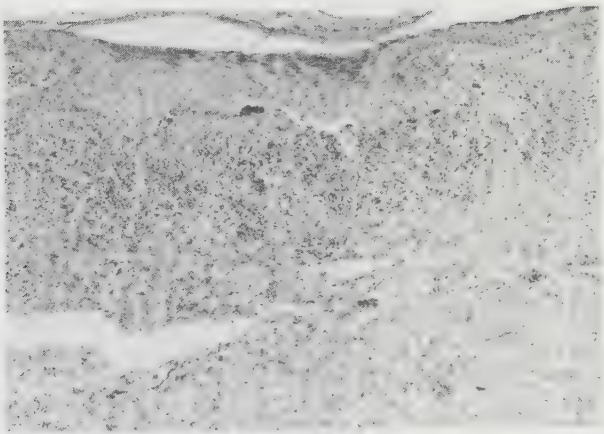


Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktion; langausgezogene Reteleisten, die für einen Lichen ruber planus nicht typisch sind; gleichzeitig starke Einengung der Reteleisten.

Abb. 2
Fall II

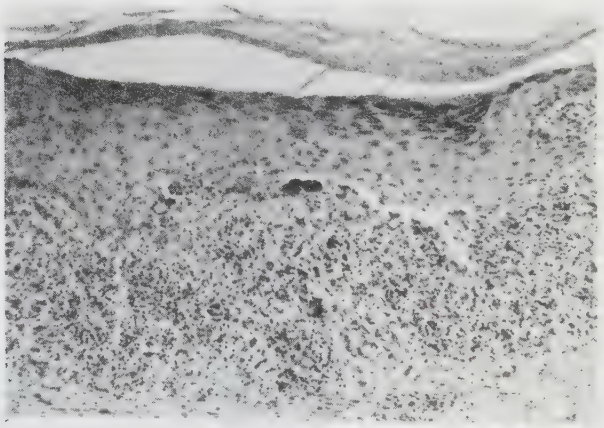
Spongiotische und akanthotische Veränderungen und Verflüssigungsdegeneration bei einer Lichen ruber planus ähnlichen Hautreaktion

Abb. 3
Fall III



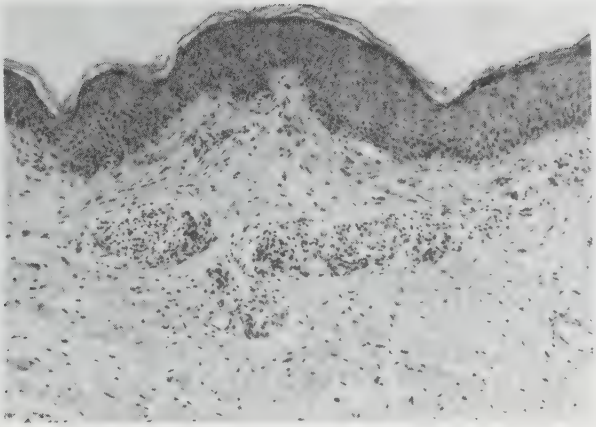
Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktion: Hyperorthokeratose, Verbreiterung im stratum granulosum, bandförmig anmutendes Infiltrat im oberen Corium sowie perivaskulär im tieferen Corium

Abb. 4
Fall III



Ausschnitt aus Abb. 3
Verflüssigungsdegeneration, Spalträume zwischen Epidermis und Corium

Abb. 5
Fall III



Bei einer Lichen ruber planus ähnlichen Hautreaktion (Abb. 3 u. 4) zusätzlich perivaskuläres Infiltrat im oberen Corium (Abb. 5) sowie um Schweißdrüsen angeordnete Infiltratzellen (Abb. 6)

Abb. 6
Fall III

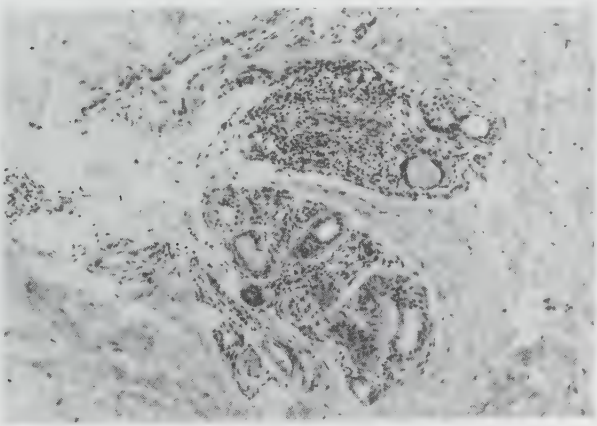
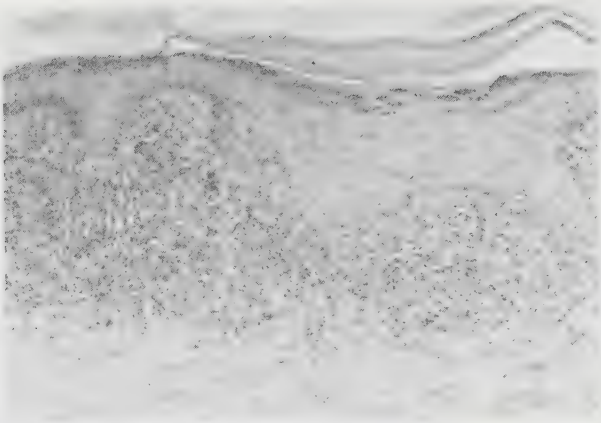
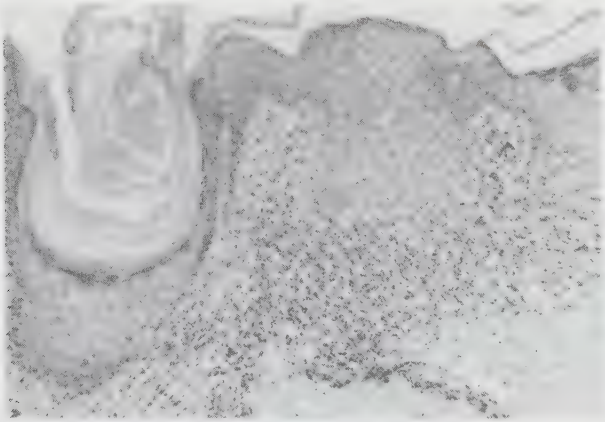


Abb. 7
Fall IV



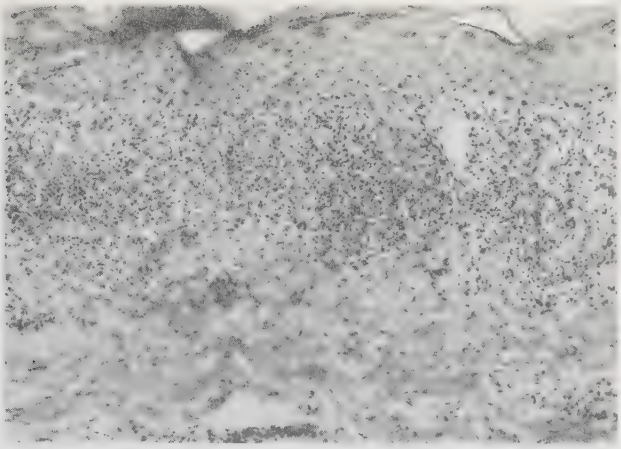
Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktion:
Stellenweise Hyperorthokeratose, Spongiose,
Akanthose, Verflüssigungsdegeneration.
Ein Infiltrat imponiert als subepidermales
Band.

Abb. 8
Fall IV



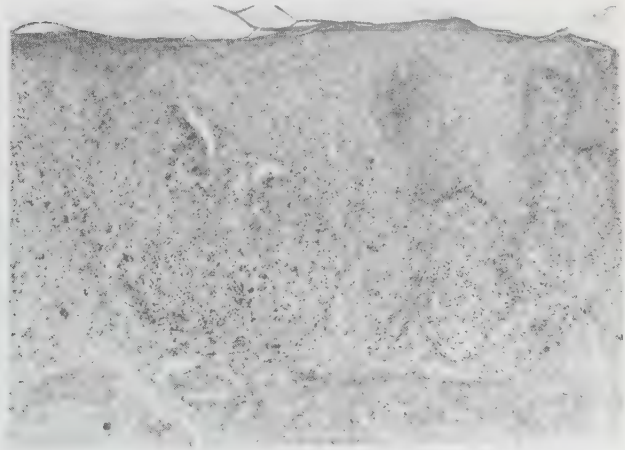
Ergänzung zu Abb. 7:
In der Epidermis hat sich ein Follikel-
pfropf gebildet

Abb. 9
Fall V



Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktion:
Ein eher bandförmiges Infiltrat liegt im oberen Corium; stellenweise spongiotische oder akanthotische Veränderungen; stark erweiterte Kapillaren; die Reteleisten sind teilweise geschwunden

Abb. 1o
Fall VI



Lichen ruber planus ähnliche Hautreaktion:
Epidermis verbreitert; Spaltbildung zwischen Epidermis und Corium; Reteleisten plumpzapfig.

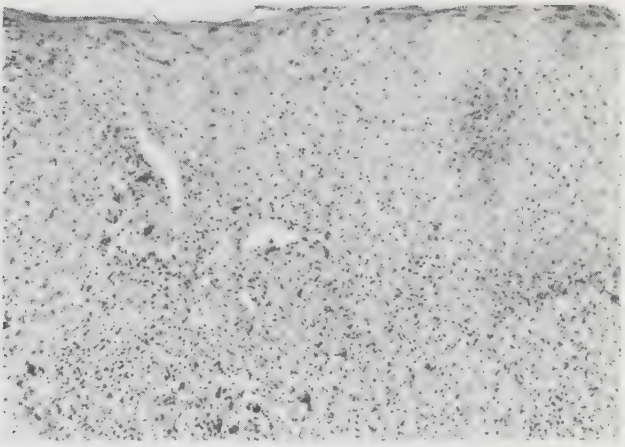


Abb. 11
Fall VI

Ausschnitt aus Abb. 1o:
Spaltbildung; akanthotische und spongiotische Veränderungen

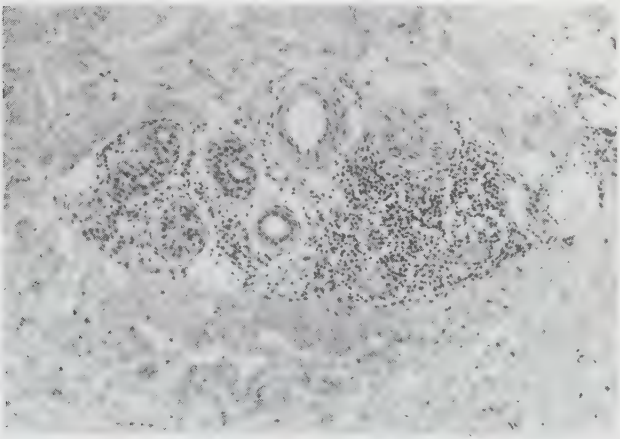


Abb. 12
Fall VI

Ausschnitt aus Abb. 1o im Bereich des tieferen Corium:
Perivaskulär bzw. um Schweißdrüsen angeordnete Infiltratzellen

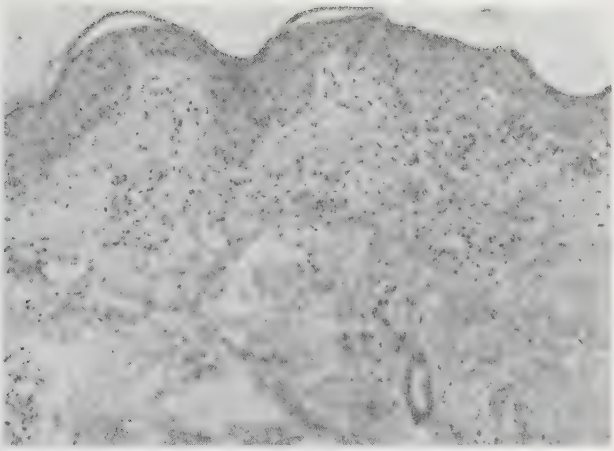


Abb. 13
Fall VII

Eher unspezifische Hautreaktion nach Goldtherapie:
Schmale, scharf abgegrenzte Epidermis; leichtes Infiltrat im oberen Corium und in Gefäßnähe; Kapillaren dilatiert; an einigen Stellen verflüssigungsdegenerative Veränderungen

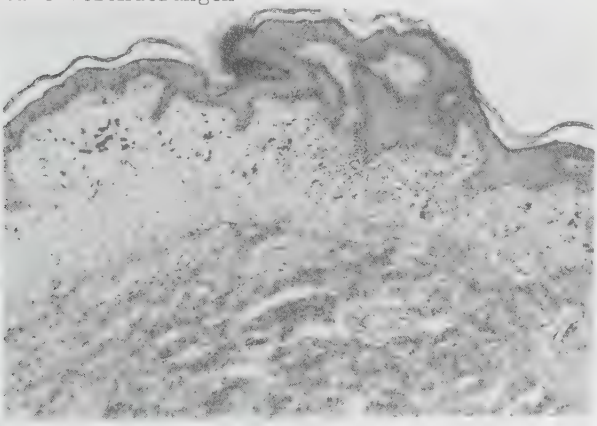


Abb. 14
Fall VIII

Unspezifische Golddermatitis:
Streckenweise etwas schmale Epidermis; leichtes Infiltrat subepidermal und perivaskulär im tieferen Corium. Es liegt auffallend viel Melaninpigment im oberen Corium

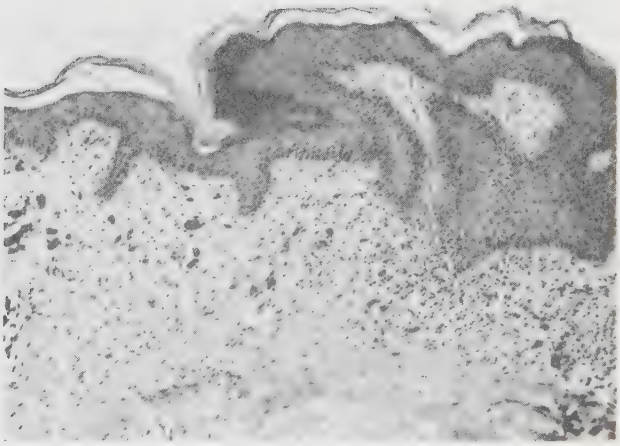


Abb. 15
Fall VIII

Ausschnitt aus Abb. 14:
Stellenweise leichte Spongiose und beginnende Verflüssigungsdegeneration; sehr viel Melaninpigment ist bis in das obere Corium abgesackt und zwischen den Infiltratzellen gelegen

Abb. 16
Fall I

Golddermatitis mit dem histologischen Bild einer Lichen ruber planus ähnlichen Hautreaktion: Gesicht braun-rot verfärbt und teilweise leicht infiltriert. Die Gesichtsbeteiligung ist für einen Lichen ruber planus untypisch

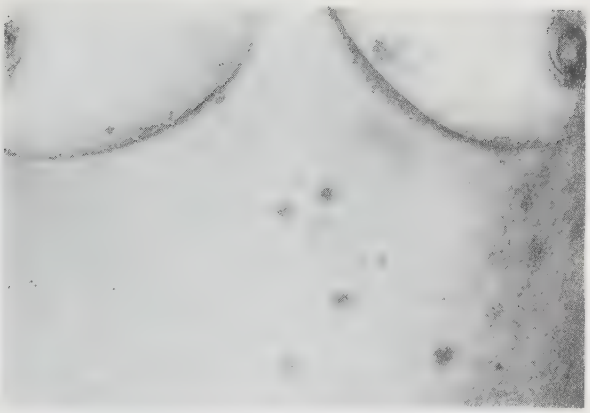


Abb. 17
Fall I

Lichenoide braun pigmentierte Papeln
am Stamm

Abb. 18
Fall I

Braunrote confluierende papulöse Veränderungen
über dem Gesäß

Abb. 23
Fall VI

Histologische Diagnose:Lichen ruber planus ähnliche Golddermatitis;dichtstehende Papeln an den Oberschenkeln.

Abb. 24
Fall VII

Weißliche Netzzeichnung an der Mundschleimhaut

Abb. 25
Fall VII

Histologische Diagnose: Eher unspezifische Golddermatitis; linsengroße lividrote Flecken und Papeln an den Beinen, vor allem an der Vorderseite (Abb. 25) und Rückseite (Abb. 26) der Unterschenkel lokalisiert

Abb. 26
Fall VII

Abb. 27
Fall VII

Diffuse und fleckförmige Rötung und Papeln an den Fußsohlen (Abb. 27) und den Händen (Abb. 28)

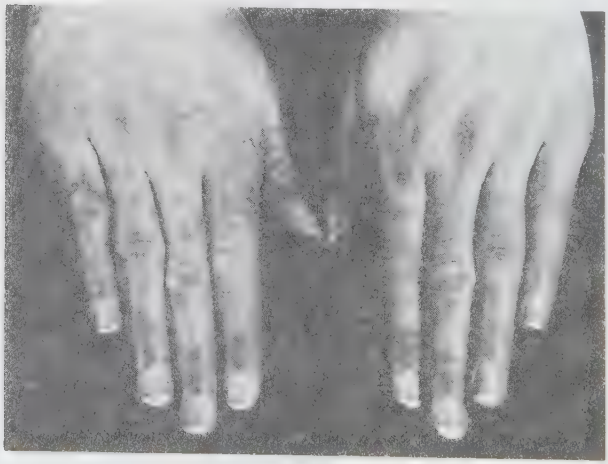


Abb. 28
Fall VII

8.0.Literaturverzeichnis

Abeles M.,Urman J.D.,Weinstein A.
Treatment of Rheumatoid Arthritis With Gold
South.Med.J. 70,604-606 (1977)

Almeyda J.,Baker H.
Cutaneous Reactions to Anti-Rheumatic Drugs
Br.J.Dermatol. 83,707-711 (1970)

Altmeyer P.,Hufnagl D.
Chrysiasis.Nebenwirkung einer intramuskulären Goldtherapie
Hautarzt 26,330-333 (1975)

Bille B.S.V.
Kronisk polyartrit hos barn och dess guldbehandling
(Rheumatoid arthritis in children and its goldtherapy)
Nord.Med.37,307-311 (1948)

Bogg A.
Skin Complications of Gold Treatment
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 37,338-352 (1957)

Burckhardt W.
Arzneiexantheme in:Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten
J.Jadassohn Ergänzungswerk
hsg. A.Marchionini
Bd.2/1 :Entzündliche Dermatosen I
hsg. G.Miescher;H.Storck
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1962)

Cox A.J.,Marich K.W.
Gold in the Dermis Following Gold Therapy for Rheumatoid Arthritis
Arch.Dermatol. 108,655-657 (1973)

Cummings N.A.
The Oral Mucosal Manifestations of Rheumatic Diseases
Rheumatology 4,60-97 (1973)

Davis C.M.
D-Penicillamine for the Treatment of Gold Dermatitis
Am.J.Med. 46,472-474 (1969)

Delaby M.C.
Lichen Post-Aurique
Arch.Belg.Dermatol. 30,111-112 (1974)

Deutsche Medizinische Wochenschrift
Goldtherapie der chronischen Polyarthritis
Dtsch.Med.Wochenschr. 103,1254-1255 (1978)

Djawari D.
Zur Problematik des medikamentös induzierten Lupus erythematodes
Z.Hautkr.53,180-188 (1978)

Döring E.,Taubert M.,Schmitz H.H.
Zur Goldtherapie bei Rheumatoidarthritis im Kindesalter
Kinderärztl.Prax. 43,258-263 (1975)

Eberl R.
Goldbehandlung der Polyarthritis chronica
Wien.Klin.Wochenschr. 86,Suppl.25(0),3-22 (1974)

Ebling FJ.,Rook A.
Disorders of Skin Colour
in:Textbook of Dermatology ,Vol.2
eds. Rook A.,Wilkinson D.S.,Ebling F.J.G.
FA Davis & Co.,Philadelphia,2nd edition (1972)

Franken E.
Diffuse Form der Chrysiasis infolge einer Sanocrysinbehandlung
Dtsch.Ges.wesen 26,653-655 (1971)

Freyberg R.H.
Gold Therapy for Rheumatoid Arthritis
in:Arthritis and Allied Conditions (Ch.29),455-482
hsg.Hollander J.L.,Mc.Carty jr.D.J.
8th edition,Lea & Febiger ,Philadelphia (1972)

Gerster J.C.,de Kalbermatten A.,de Peyer R.,Toussaint M.,
Carrel J.
Réactions toxiques aux sels d'or avec entérocolite grave
chez un homme atteint d'une polyarthrite rhumatoïde
Schweiz.Med.Wochenschr. 106,1606-1608 (1976)

Goerz G.
Erythematodes Provokation durch Goldtherapie wegen primär-
chronischer Polyarthritis
Dtsch.Med.Wochenschr. 94,2040-2045 (1969)

Gordon M.H.,Tiger L.H.,Ehrlich G.E.
Gold Reactions Are Not More Common in Sjögren's Syndrome
Ann.Intern.Med. 82,47-49 (1975)

Gottlieb N.L.,Smith P.M.,Penneys N.S.,Smith E.M.
Gold Concentrations in Hair,Nail,and Skin During Chrysotherapy
Arthritis Rheum. 17,56-62 (1974)

Grupper C.H.,Marcel G.A.C.
Eruptions du type L.E. et syndromes lupiques provoqués par
des médicaments
XIII.Congressus Internationalis Dermatologiae 31.7.-5.8.1967
München
Abstracts of Reports and Free Communication
hsg.W.Jadassohn,C.G.Schirren ; Springer Verlag Berlin 1968

Haxthausen H.
Lichenoid papulous Sanocrysin dermatitis;observation for
mycosis fungoides
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 35,195 (1955)

Haensch R.
Hämorrhagische Diathesen
in:Dermatologie in Praxis und Klinik,Bd.III/23.8.
G.W.Korting
G.Thieme Verlag Stuttgart (1979)

Helm E.
Erfahrungen mit Goldbehandlung bei chronischer Polyarthritis
Z.Allgemeinmed. 51,525-528 (1975)

Hjortshøj A.
Lichen Planus And Acne Provoked By Gold
Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 57,165-167 (1977)

Hochleitner H.
Chrysiasis
in:Dermatologie und Venerologie,Bd. 3/1
H.A.Gottron,W.Schönfeld
Thieme Verlag Stuttgart (1959)

Jeffery D.,Biggs D.F.,Percy J.S.,Russel A.S.
Quantitation of Gold in Skin in Chrysiasis
J.Rheumatol. 2,28-35 (1975)

Jessop J.D.
The Present Status Of Chrysotherapy
Practitioner 208,28-32 (1972)

Jessop J.D.,Johns R.G.S.
Serum gold determinations in patients with rheumatoid arthritis receiving sodium aurothiomalate
Ann.Rheum.Dis. 32,228-232 (1973)

Kapp W.,Klunker W.,Fellmann N.
Auslösung eine Lupus erythematodes durch Goldtherapie bei primär chronischer Polyarthritis?
Praxis (Bern) 56,1994-1596 (1967)

Kohn S.R.,Lawrence J.D.
Glittering With Gold Therapy
Arch.Dermatol. 114,287-288 (1978)

Langness U.,Burger R.
Voraussetzungen der Goldtherapie bei chronischer Polyarthritis
Med.Klin. 65,1073-1076 (1970)

Lawrence J.S.
Comparative toxicity of gold preparations in treatment
of rheumatoid arthritis
Ann.Rheum.Dis. 35,171-173 (1976)

Lindemayr W.
Arzneiexantheme
in:Dermatologie und Venerologie Bd.3/1
H.A.Gottron,W.Schönfeld
Thieme Verlag Stuttgart (1959)

Louyot P.,Rauber G.,Gaucher A.,Leclère J.
Un cas de lichen aurique,complication rare de la
chrysothérapie
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 68,674-676 (1961)

Meara R.H.
Lichenoid Gold Eruption
Br.J.Dermatol. 65,222-223 (1953)

Menzel I.
Goldinduzierter Lichen ruber exanthematicus
Frankfurter Dermatologen Vereinigung,Wissenschaftliche
Sitzung 3.11.1976
Hautarzt 29,351 (1978)

Meyer W.
Ist die Goldbehandlung trotz ihrer Nebenwirkungen heute
noch berechtigt?
Z.Rheumatol. 22,460-467 (1963)

Meyer W.
Derzeitiger Stand der Goldtherapie
Verh.Dtsch.Ges.Rheumatol. 3,260-268 (1974)

Miehlke K.
Aktuelle Probleme der medikamentösen Rheumatherapie
Münch.Med.Wochenschr. 107,38-45 (1965)

Miehlke K.,Kohlhardt I.
Die Basistherapie der chronischen Polyarthritis
Med.Klin.65,1065-1072 (1970)

Milne J.A.
An Introduction to the Diagnostic Histopathology of the Skin
published by: E.Arnold, London (1972)

Montgomery M.M.
The Use of BAL In The Treatment Of Skin Reactions Due To Gold Therapy
Ann.Intern.Med. 33,915-923 (1950)

Penneys N.S.,Ackerman A.B.,Gottlieb N.L.
Gold Dermatitis.A Clinical and Histopathological Study
Arch.Dermatol. 109,372-376 (1974)

Pinkus H.,Mehregan A.H.
A Guide To Dermatohistopathology
published by:Meredith Corporation, New York (1969)

Pole D.J.,Balazs N.D.H.,Maserai J.
Plasma Gold Estimations in Patients Receiving Chrysotherapy for Rheumatoid Arthritis
Med.J.Aust. 2,1181-1183 (1971)

Pribilla W.
in:Arzneimittelallergie
XII.Kongreß der deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung vom 14.-15.April 1972,Wiesbaden
Werner M.,Gronemeyer W. ,Gustav Fischer Verlag Stuttgart
Z.Immunitätsforsch.Immunobiol.(Suppl.) 1,170 (1974)

Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council
Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis.Report of a Multicentre Controlled Trial
Ann.Rheum.Dis. 19,95-119 (1960)

Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council
Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis.Final Report of a Multicentre Controlled Trial
Ann.Rheum.Dis. 20,315-334 (1961)

Rubinstein H.M.,Dietz A.A.
Serum gold.II.Levels in rheumatoid arthritis
Ann.Rheum.Dis. 32,128-132 (1973)

Rytter M.,Birke G.
Kasuistischer Beitrag zur Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis rheumatica und ihre Komplikationsmöglichkeiten
Dtsch.Ges.wesen 25,1695-1699 (1970)

Samman P.D.
Lichen Planus and Lichenoid Eruptions
in:Textbook of Dermatology,Vol.2
Rook A.,Wilkinson D.S.,Ebling F.J.G.
Blackwell Scientific Publications Oxford
FA Davis & Co. (1972)

Schattenkirchner M.
Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis
Schweiz.Med.Wochenschr. 107,1145-1155 (1977)

Schmidt O.E.L.
Chrysiasis
Arch.Dermatol. 44,446-452 (1941)

Schubert H.,Rytter M.,Birke G.
Lymphocytentransformationstest in der Diagnostik der Goldallergie
Allerg.Immunol. 17,49-55 (1971)

Schwarz J.A.
Medikamentös induzierte Lupus erythematodes-ähnliche Erkrankungen
Arzneim.Forsch. 27,1856-1864 (1977)

Serre H.,Sany J.,Rosenberg F.
En rhumatologie.Les effets secondaires de la chrysothérapie
Ann.Med.Interne (Paris) 127,552-559 (1976)

Søbye P.
Sanocrysin dermatitis
Acta Derm.Venereol. 35,181-182 (1955)

Stone R.L.,Claflin A.,Penneys N.S.
Erythema Nodosum Following Gold Sodium Thiomalate Therapy
Arch.Dermatol. 107,602-604 (1973)

Stüttgen G.
Lichen ruber und Pityriasis rubra pilaris
in:Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten
J.Jadassohn,Ergänzungswerk
hsg.A.Marchionini
Band III/1 Nicht entzündliche Dermatosen
H.A.Gottron
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)

Sundelin F.
Guldbehandling vid kronisk polyartrit
(Goldtreatment in rheumatoid arthritis)
Nord.Med. 37,303-307 (1948)

Walzer R.A.,Feinstein R.
Gold Dermatitis
Arch.Dermatol. 104,107-109 (1971)

Walzer R.A.,Feinstein R.,Shapiro L.,Einbinder J.
Severe Hypersensitivity Reaction to Gold
Arch. Dermatol. 106,231-234 (1972)

Wechsler H.L.
Dermatitis medicamentosa
Arch.Derm.Syph.(Chicago) 69,741 (1954)

Wile U.J.,Courville C.J.
Pityriasis-Rosea-Like Dermatitis Following Gold Therapy
Arch.Dermatol. 42,1105-1112 (1940)

Winer L.H.,Leeb A.J.
Lichenoid Eruptions.A Histopathological Study
A.M.A. Arch.Derm.Syph. 70,274-281 (1954)

Witzgall H.
Goldbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus
Internist (Berlin) 8,250-253 (1967)

Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Prof.Dr.med.R.Haensch für die freundliche Überlassung des Themas und die hilf= reiche Unterstützung während der Erstellung der Arbeit.

Dem Direktor der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf Herrn Prof.Dr.med.et Dr.phil.A.Greither gilt mein Dank für die Möglichkeit,die Einrichtungsgegenstände der Haut= klinik benutzen zu dürfen.

Mein Dank gilt auch den im histologischen Labor tätigen Damen,die für mich die zur Untersuchung notwendigen Präpa= rate angefertigt haben.

An dieser Stelle möchte ich es nicht versäumen,auch meinen Eltern,insbesondere meiner Mutter,zu danken,da sie den größten Teil der Abschrift meiner Arbeit für das druckfertige Exemplar übernommen haben.

Lebenslauf

Ich wurde am 1.November 1955 als zweite Tochter des Dipl.Ing.Lorant Kalasz und seiner Ehefrau Maria,geb.Köhnes, in Essen geboren.Seit dem 5.September 1980 bin ich mit dem Arzt Dr.med. Hans Eckhard Linstaedt verheiratet.

Von 1962-1966 besuchte ich zunächst die Franziskusschule, später die Katholische Volksschule am Kaiserplatz in Krefeld. 1966 wechselte ich zum Ricarda-Huch-Gymnasium in Krefeld über und erwarb 1974 das Reifezeugnis.
Im Wintersemester 1974/75 war ich an der Georg August Universität in Göttingen für die Fächer Chemie und Physik immatrikuliert.Seit meiner Zulassung für das Medizinstudium im Sommersemester 1975 bin ich an der Universität Düsseldorf immatrikuliert.
Das Physikum habe ich im März 1977,den ersten Teil des ärztlichen Staatsexamens im August 1978,den zweiten Teil des Staatsexamens im August 1980 bestanden.